

Recull de l'evidència del tractament farmacològic de la infecció per SARS- CoV-2

Document de treball de la Comissió Assessora
per al Tractament Farmacològic de la Infecció
per SARS-CoV-2

Programa d'harmonització farmacoterapèutica
Gerència del Medicament
14 de setembre de 2020 (versió 10)

Índex

Índex.....	2
1 Context	3
2 Resum de l'evidència dels tractaments utilitzats.....	4
2.1 Tractament amb hidroxicloroquina (HCQ) ± azitromicina (AZI)	4
2.2 Tractament amb lopinavir/ritonavir (L/R)	26
2.3 Tractament amb remdesivir (R).....	31
2.4 Tractament amb tocilizumab (TCZ).....	40
2.5 Tractament amb siltuximab (S)	62
2.6 Tractament amb baricitinib (B)	63
2.7 Tractament amb anakinra (A).....	64
2.8 Tractament amb ruxolitinib (R)	66
2.9 Tractament amb corticoides (C)	67
2.10 Tractament amb heparina (heparina no fraccionada [HNF], heparina de baix pes molecular [HBPM])	75
2.11 Tractament amb ivermectina (I)	77
2.12 Tractament amb colchicina	78
2.13 Altres tractaments.....	80

1 Context

En les darreres setmanes, des de la Gerència del Medicament del Servei Català de la Salut s'han elaborat una sèrie de documents amb l'objectiu de resumir les recomanacions per al tractament farmacològic de la infecció per SARS-CoV-2 en l'àmbit del SISCAT.

D'acord amb la [Resolució de 8 d'abril](#), s'ha creat una Comissió Assessora per al Tractament Farmacològic de la Infecció per SARS-CoV-2 adscrita a la Gerència del Medicament del Servei Català de la Salut, amb l'objectiu d'elaborar recomanacions de tractament farmacològic harmonitzades i úniques per a tots els centres sanitaris, que s'adaptin a les evidències i l'experiència disponibles i a la disponibilitat d'opcions terapèutiques.

Actualment, hi ha una manca d'evidència robusta i sòlida sobre l'eficàcia dels medicaments proposats com a tractaments específics de la COVID-19 que permeti realitzar recomanacions basades en l'evidència.

Als països afectats per aquesta pandèmia s'estan duent a terme nombrosos estudis que es comuniquen constantment, en ocasions en revistes científiques, però sovint mitjançant comunicacions preliminars no revisades per parells, en proves prèvies a la publicació o, fins i tot, en comunicacions lliures en forma de notes de premsa o en xarxes socials.

En aquest context, la presa de decisions s'ha de basar en la millor informació disponible. L'objectiu d'aquest document és recollir i resumir les evidències científiques i clíniques actuals i les noves que es vagin generant sobre el tractament farmacològic de la infecció per SARS-CoV-2.

La informació de totes aquestes evidències es revisa setmanalment amb els membres de Comissió Assessora per al Tractament Farmacològic de la Infecció per SARS-CoV-2 per facilitar l'avaluació de la validesa interna i externa dels estudis i la seva rellevància clínica. D'acord amb aquesta avaluació periòdica s'actualitzen les recomanacions dels tractaments farmacològics proposats.

2 Resum de l'evidència dels tractaments utilitzats

2.1 Tractament amb hidroxicloroquina (HCQ) ± azitromicina (AZI)

Referència	Disseny	Fàrmacs	Resum de les principals característiques dels estudis
<p>Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, <i>et al.</i> Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. <i>Int J Antimicrob Agents.</i> 2020;105949.</p> <p>Disponible a: https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949</p>	Sèrie de casos	<p>HCQ HCQ + AZI No tractament</p>	<p>Localització: Els pacients tractats amb HQ van ser reclutats a un centre a França (The Méditerranée Infection University Hospital Institute a Marsella). Els pacients control sense HCQ reclutats a diferents centres del sud de França.</p> <p>Críteris de selecció: Pacients hospitalitzats amb infecció per coronavirus SARS-CoV-2.</p> <p>Tractament: 20 pacients van ser tractats amb HCQ 200 mg 3 cops al dia durant 10 dies (N = 14) o amb HCQ i AZI a dosi diària de 500 mg el 1r dia i 250 mg els 4 dies següents (N = 6) i 16 pacients sense tractament.</p> <p>Variable principal: La càrrega viral negativa al 6è dia de ser inclosos a l'estudi.</p> <p>Resultats: Es van seleccionar 42 pacients i l'anàlisi només va incloure 36 pacients (20 pacients tractats i 16 no tractats) amb una mitjana de 45 anys (42% homes). La proporció de pacients amb càrrega viral SARS-CoV-2 negativa a les secrecions de la nasofaringe als 6 dies va ser de 57% (8/14) en el grup d'HCQ, 100% (6/6) en el grup d'HCQ + AZI i 12,5% (2/16) en el grup sense tractament. A un dels pacients tractats amb HCQ i AZI es va detectar presència viral al 8è dia.</p> <p>Limitacions: Disseny no aleatoritzat, baix nombre de pacients inclosos, heterogeneïtat de la clínica i de les característiques basals dels pacients inclosos en els grups, diferències d'edat mitjana entre els pacients tractats (51 anys) i no tractats (37 anys), diferències en el mètode de detecció de la càrrega viral entre els grups.</p>
<p>Chen J, Liu D, Liu L, <i>et al.</i> A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). <i>Journal of Zhejiang University (Medical Sciences).</i> 2020;49 (1). doi:10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03. (en xinès)</p> <p>Disponible a: http://subject.med.wanfangdata.com.cn/Upload/Files/202003/43f8625d4dc74e42bbcf24795de1c77c.pdf</p>	Assaig clínic aleatoritzat (ACA) sense emmascarament	<p>HCQ + tractament convencional vs. Tractament convencional</p>	<p>Localització: Un centre a la Xina (Centre Clínic de Salut Pública de Shangai).</p> <p>Críteris de selecció: Pacients d'edat ≥ 18 anys i amb diagnòstic confirmat de COVID-19. Es van excloure els pacients amb patologies greus cardiovasculars, pulmonars, cerebrals, renals, hematològiques i segons criteri de l'investigador/a.</p> <p>Tractaments: Els pacients van ser assignats a rebre el tractament estàndard (n = 15) o HCQ a una dosi diària de 400 mg oral durant 5 dies afegida al tractament estàndard (n = 15). El tractament estàndard incloïa totes les mesures de suport més tractaments específics com interferó alfa, lopinavir/ritonavir o antibiòtics.</p> <p>Variable principal: La càrrega viral negativa en el frotis nasofaringe, d'esput al 7è dia o mort del pacient a les 2 setmanes de seguiment.</p> <p>Resultats: Es van incloure 30 pacients amb una edat mitjana de 50 anys en el grup tractat amb HCQ (60% homes) i 47 anys en el grup control (80% homes). No es van observar diferències en la càrrega viral negativa al dia 7 entre el grup tractat amb HCQ (13/15; 86,7%) i el grup control (14/15; 93,3%), ni tampoc en altres variables clíniques com la desaparició de la febre o la millora radiològica. Al final del període de seguiment, tots els pacients dels 2 grups estaven vius.</p> <p>Limitacions: Disseny sense emmascarament dels grups, estudi unicèntric, nombre reduït de pacients, heterogeneïtat dels pacients inclosos, exclusió de pacients greus.</p>

Referència	Disseny	Fàrmacs	Resum de les principals característiques dels estudis
<p>Molina JM, Delaugerre C, Goff JL, <i>et al.</i> No Evidence of Rapid Antiviral Clearance or Clinical Benefit with the Combination of Hydroxychloroquine and Azithromycin in Patients with Severe COVID-19 Infection <i>Med Mal Infect.</i> 2020;S0399-077X(20)30085-8. doi:10.1016/j.medmal.2020.03.006.</p> <p>Disponible a: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0399077X20300858?via%3Dihub</p>	Sèrie de casos	HCQ + AZI	<p>Localització: Un centre a França (Sant Louis Hospital de Paris).</p> <p>Criteris de selecció: Pacients hospitalitzats al servei de malalties infeccioses de l'hospital.</p> <p>Tractaments: HCQ a dosi diària de 600 mg durant 10 dies i AZI a dosi diària de 500 mg el dia 1 i 250 mg del dia 2 al 5.</p> <p>Variable principal: No especificada. Es va avaluar l'evolució clínica i la càrrega viral després del tractament.</p> <p>Resultats: Es van incloure 11 pacients, amb una edat mitjana de 58,7 anys (7 homes) i 8 amb comorbiditats (5 amb neoplàsies, 2 HIV i 2 obesitat). En els 5 primers dies un dels pacients va ser èxitus, 2 pacients van ser ingressats a l'UCI i 1 pacient va discontinuar el tractament per allargament del QT. 8 de 10 pacients (80%; IC 95%: 49-94%) continuaven amb càrrega viral al 5è-6è dia de l'inici del tractament.</p> <p>Limitacions: Disseny sense grup control, nombre reduït de pacients i realitzat en un servei d'un únic hospital.</p>
<p>Gautret P, Lagier JC, Parola P, <i>et al.</i> Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: an observational study. <i>Travel Med Infect Dis</i> 2020. doi:10.1016/j.tmaid. 2020.101663</p> <p>Disponible a: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1477893920301319</p>	Cohort sense comparador	HCQ + AZI	<p>Localització: Un centre a França (The Méditerranée Infection University Hospital Institute a Marsella).</p> <p>Criteris de selecció: Pacients diagnosticats amb COVID-19 amb quadres clínics molt heterogenis, però majoritàriament en una situació clínica de risc baix.</p> <p>Tractament: Tots els pacients van rebre una combinació d'HCQ a una dosi de 200 mg 3 cops al dia durant 10 dies i AZI a una dosi diària de 500 mg el 1r dia i 250 mg els següents 4 dies.</p> <p>Variables: Es va avaluar la necessitat d'oxigenoteràpia o ingrés a la unitat de cures intensives a partir dels 3 dies de tractament, la capacitat de contagi (a través dels resultats de PCR quantitativa) i la durada de l'ingrés.</p> <p>Resultats: Es van incloure 80 pacients amb una mediana d'edat de 52 anys i un rang de 18 a 88 anys (50% homes). Un 81,3% (65/80) dels pacients havien rebut l'alta hospitalària en el moment de l'anàlisi de resultats; un 15% (12/80) havien requerit oxigenoteràpia, un 3,75% (3/80) pacients van ingressar a l'UCI i 1 pacient va morir sense ingrés a intensius. Cal destacar que els resultats clínics de la cohort són semblants als que s'han descrit com l'evolució natural dels pacients amb COVID-19 (80% evolució lleu, 15% evolució greu i 5% crítics o mortals), la qual cosa podria suggerir que l'efecte del tractament, d'existir, no canvia substancialment el curs de la malaltia.</p> <p>Limitacions: Disseny sense un grup control, baix nombre de pacients inclosos, un únic centre i heterogeneïtat de la simptomatologia clínica.</p>
<p>Chen Z, Hu J, Zhang Z, <i>et al.</i> Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. <i>medRxiv Preprint.</i> Disponible a: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.22.20040758v3</p>	Assaig clínic aleatoritzat (ACA) sense emmascarament	HCQ + tractament convencional vs. Tractament convencional	<p>Localització: Un centre a la Xina (Hospital Renmin de la Universitat de Wuhan).</p> <p>Criteris de selecció: Pacients d'edat ≥ 18 anys amb diagnòstic de COVID-19 (PCR), pneumònia confirmada per imatge radiològica, $\text{SaO}_2/\text{SPO}_2 > 93\%$, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 300$ mg Hg. Es van excloure pacients greus o crítics, amb retinopatia, arrítmies, hepatopatia greu, $\text{eGFR} \leq 30$ mL/min/1,73 m² o hemodiàlisi.</p> <p>Tractaments: Els pacients es van assignar al tractament convencional amb antivirals, oxigen, antimicrobians i immunoglobulines, amb corticoides o sense o HCQ a dosi de 200 mg 2 cops al dia durant 5 dies afegida al tractament convencional.</p> <p>Variable principal: No especificada. Es van avaluar els canvis de temps de recuperació</p>

Referència	Disseny	Fàrmacs	Resum de les principals característiques dels estudis
			<p>clínica (TRC) definit, com la temperatura corporal normal i l'alleujament de la tos mantinguda durant més de 72 h, els criteris de normalització i mitigació (temperatura corporal $\leq 36,6$ °C a la superfície, $\leq 37,2$ °C a l'aixel·la i la boca o $\leq 37,8$ °C al recte i la membrana timpànica; tos lleu o nul·la en el rang asimptomàtic), els canvis radiològics i del TAC de tòrax des del dia 0 fins al dia 6 de l'estudi (tres categories: exacerbat, no modificat i millorat ja fos moderadament quan es va absorbir menys del 50% de la pneumònia o significativament millorat quan es va absorbir més del 50%).</p> <p>Resultats: Es van incloure 62 pacients amb una edat mitjana de 45 anys (53% dones), i el temps fins a la recuperació clínica de la febre i la tos es va reduir de 3 a 2 dies en el grup de tractament amb HCQ respecte al grup control. El 81% dels pacients tractats amb HCQ van presentar millora radiològica de la pneumònia davant d'un 55% dels pacients en el grup control.</p> <p>Limitacions: El disseny obert, l'absència de definició de la variable principal i de l'estimació de la mida de mostra, la valoració subjectiva i no estandarditzada de les variables radiològiques, el nombre reduït de pacients inclosos i el desenvolupament de l'estudi en un únic centre.</p>
<p>Million M, Lagier JC, Gautret P, Colson P, Fournier P-E, Amrane S, et al. Early treatment of Covid-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin: A retrospective analysis of 1061 cases in Marseille, France. <i>Travel Med Infect Dis</i> 2020.</p> <p>doi:https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101738</p> <p>Consulta: 16 maig 2020</p> <p>Disponible a: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1477893920302179</p>	Cohort sense comparador	HCQ + AZI	<p>Localització: Un centre a França (The Méditerranée Infection University Hospital Institute a Marsella).</p> <p>Criteris de selecció: Pacients diagnosticats de COVID-19 amb prova PCR positiva, tinguessin o no símptomes, amb almenys 3 dies de tractament amb HCQ i AZI i 9 dies de seguiment clínic. Es van excloure < 14 anys, dones embarassades o pacients amb deficiència de G6PD (basada només en la declaració del pacient).</p> <p>Tractaments: HCQ a una dosi de 200 mg, tres vegades al dia durant deu dies i combinada amb cinc dies d'AZ 500 mg el dia 1 seguit de 250 mg diaris durant els quatre dies següents sense supervisió del tractament.</p> <p>Variables principals: 1) un empitjorament del curs clínic que va requerir oxigenoteràpia, ingrés a l'UCI o mort després d'almenys tres dies de tractament i una hospitalització prolongada (10 dies o més) i 2) càrrega viral i contagiositat determinada per PCR i cultiu.</p> <p>Resultats: Es van incloure 1.061 pacients amb una edat mitjana de 43,6 anys (46,6% homes). En 973 pacients es va obtenir un bon resultat clínic i una càrrega virològica negativa als 10 dies (91,7%). En 47 pacients (4,4%) després de finalitzar el tractament va persistir la detecció viral, fet que es va associar amb una càrrega viral més elevada, però el cultiu víric va ser negatiu als 10 dies. La detecció viral per PCR als 15 dies va ser negativa en tots els pacients excepte en un pacient. Es va observar una mala evolució clínica en 46 (4,3%) pacients; 10 (0,9%) pacients van ingressar a UCI i 8 van morir (0,75%) (74-95 anys). Totes les morts van ser conseqüència d'una insuficiència respiratòria i no d'una toxicitat cardíaca. En el moment del tancament de l'estudi, 5 pacients continuaven hospitalitzats i 1.048 (98,7%) pacients curats. La mala evolució clínica es va associar significativament amb l'edat avançada (OR 1,11), la gravetat clínica inicial (OR 10,05), l'ús de betablocadors selectius (OR 4,16), l'ús d'ARA-II (OR 18,4), puntuacions mitjanes i altres en l'escala NEWS (OR 9,48) i la baixa concentració sèrica d'HCQ. Un 2,4% dels pacients (25) van descriure esdeveniments adversos que van ser lleus (síntomes gastrointestinals o de la pell, mal de cap, insomni i visió borrosa</p>

Referència	Disseny	Fàrmacs	Resum de les principals característiques dels estudis
<p>Borba MGFS, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GD, Brito M. Effect of high vs low doses of chloroquine diphosphate as adjunctive therapy for patients hospitalized with severe acute respiratory syndrome coronavirus s (SAR-CoV-2) infection: a randomized clinical trial. JAMA New Open 2020; 3():e208857. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.8857. Disponible a: file:///C:/Users/39324577M/Downloads/borba_2020_oj_200372%20(1).pdf</p>	<p>Assaig clínic aleatoritzat, doble cec</p>	<p>CQ dosi alta + AZI vs. CQ dosi baixa + AZI</p>	<p>transitòria).</p> <p><u>Limitacions:</u> Disseny observacional, retrospectiu, sense un grup control, les dades d'alguns pacients van ser incompletes i les dades provenen d'un únic centre. Algunes dades eren incompletes sobre alguns pacients.</p> <p><u>Localització:</u> Un hospital a Brasil (Hospital e Pronto-Socorro Delphina Rinaldi Abdel Aziz, a Manaus).</p> <p><u>Criteris de selecció:</u> Pacients hospitalitzats, amb freqüència respiratòria > 24 rpm i/o freqüència cardíaca > 125 i/o sat O2 < 90% i/o xoc. A la inclusió no es disposava de la confirmació de la infecció.</p> <p><u>Tractaments:</u> Els pacients es van assignar de forma aleatòria a dosis altes de CQ (1.200 mg/dia, 10 dies) o dosis baixes de CQ (900 mg/dia 1, 450 mg/d dies 2-5). Els pacients majors de 75 anys es van assignar tots a les dosis altes (n = 5). A més, tots els pacients van rebre azitromicina (500 mg diaris durant 5 dies) i ceftriaxona (2 g diaris durant 7 dies) i un 90% oseltamivir.</p> <p><u>Variables principals:</u> Mortalitat al dia 28. Les variables secundàries van ser l'estat clínic als 6, 14 i 28 dies, durada de la ventilació, oxigen, durada ingrés i esdeveniments adversos.</p> <p><u>Resultats:</u> Es van incloure 81 pacients (41 a dosis altes i 40 a dosis baixes) amb una edat mitjana de 51 anys (75% homes). Es presenten les dades d'una anàlisi intermèdia, amb un tall als 6 dies de tractament, per tant, els de dosi alta no havien acabat tractament. La taxa de mortalitat va ser del 13,5%, dada molt similar a les reportades en cohorts de pacients sense tractament amb HCQ. Es va observar més mortalitat al braç de dosi alta, així com més esdeveniments adversos relacionats amb allargament del QT (25% vs. 11%) i taquicàrdia ventricular (7% vs. 0), motiu pel qual es va discontinuar la branca de dosi alta.</p> <p><u>Limitacions:</u> Absència d'un grup control sense tractament, es van fer comparacions de la taxa de mortalitat global amb cohorts històriques. De tots els pacients inclosos, al voltant de la meitat no tenien confirmació virològica, però si clínica compatible, i es van incloure tots a l'anàlisi. És una anàlisi intermèdia no planificada inicialment que no aporta informació quant a l'eficàcia de CQ, però si de manca de seguretat de les dosis altes.</p>
<p>Barbosa <i>et al.</i> Clinical Outcomes of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with COVID-19: A Quasi-Randomized Comparative Study. Preprint. Disponible a: https://bibliovid.org/clinical-outcomes-of-hydroxychloroquine-in-hospitalized-patients-with-covid-19-a-302</p>	<p>Estudi retrospectiu</p>	<p>HCQ vs. Tractament estàndard de suport</p>	<p><u>Localització:</u> Dos hospitals a Michigan (EU) que pertanyen a la mateixa àrea geogràfica.</p> <p><u>Criteris de selecció:</u> Es van incloure tots els pacients amb diagnòstic de COVID-19 de les dues institucions d'un període de 2 setmanes.</p> <p><u>Tractaments:</u> Es va recollir de tots els pacients la informació dels tractaments rebuts. En una de les institucions, el tractament amb HCQ s'iniciava a tots els pacients una vegada es disposava de la confirmació del diagnòstic, que trigava unes 24 h. A l'altre centre, els resultats de les proves no s'obtenien fins a una setmana i, per tant, durant aquesta setmana els pacients només rebien tractament de suport estàndard.</p> <p><u>Variables principals:</u> No especificades. Mortalitat, necessitat de suport respiratori, recompte de limfòcits i la raó neutròfil/limfòcit.</p> <p><u>Resultats:</u> Es van incloure 63 pacients amb PCR positiva, 32 tractats amb HCQ i 31 amb suport estàndard. Un 41,3% van ser dones i la mitjana d'edat va ser de 62,7 ± 15,1. Les característiques dels pacients que van rebre HCQ eren similars a les del grup control.</p>

Referència	Disseny	Fàrmacs	Resum de les principals característiques dels estudis
			<p>L'anàlisi comparant tots dos grups de tractament va mostrar requeriments de suport respiratori majors per al grup de pacients tractats amb HCQ ($p = 0,013$). En un model multivariat, el tractament amb HCQ va ser un predictor fort de l'increment de les necessitats de suport respiratori. Es va fer una anàlisi aparellant els pacients segons les característiques basals, que també va mostrar resultats pitjors per a la HCQ.</p> <p><u>Limitacions:</u> Estudi retrospectiu, observacional. L'assignació al tractament no es fa de forma aleatoritzada. El nombre de pacients és molt petit. La majoria de les variables no van demostrar diferències significatives en l'anàlisi aparellada, només tendències. Es desconeixen les característiques basals dels pacients quant a la gravetat de la malaltia i factors de risc i sobre quin és el tractament estàndard rebut.</p>
<p>Lane JCE, Weaver J, Kotska K, Duarte-Salles T, Abrahao MTF, Alghoul H, <i>et al.</i> Safety of hydroxychloroquine, alone and in combination with azithromycin, in light of rapid widespread use for COVID-19: a multinational, network cohort and self-controlled case series study. medRxiv doi: https://doi.org/10.1101/2020.04.08.20054551. Preprint</p> <p>Disponible a: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.08.20054551v1.full.pdf</p>	Metanàlisi de cohorts i sèries de casos	<p>HCQ vs. SFS HCQ + AZI vs. HCQ + AMOX</p>	<p><u>Localització:</u> Bases de dades multinacionals de l'atenció primària i especialitzada (Alemanya, Japó, Països Baixos, Espanya, Regne Unit i Estats Units). La base d'Espanya va incloure les dades de SIDIAP.</p> <p><u>Criteris de selecció:</u> Pacients ≥ 18 anys amb artritis reumatoide, amb almenys 365 dies de temps d'observació continuada abans de l'esdeveniment índex. Per a l'estudi de sèries de casos autocontrolables es van incloure tots els pacients prevalents tractats amb HCQ, independentment de la història prèvia d'artritis reumatoide o de la indicació d'HCQ.</p> <p><u>Tractaments:</u> Inici de tractament amb HCQ comparat amb tractaments amb sulfasalazina (SFS), i combinació d'HCQ i AZI comparat amb la combinació d'HCQ i amoxicil·lina (AMOX).</p> <p><u>Variables principals:</u> Efectes adversos greus com sagnat gastrointestinal, insuficiència renal aguda, pancreatitis aguda, infart de miocardi, ictus, atac isquèmic transitori i esdeveniments cardiovasculars (compostos). Addicionalment, angina / dolor al pit, insuficiència cardíaca, arrítmia cardíaca, bradicàrdia, tromboembolisme venós, malaltia renal en fase final i insuficiència hepàtica. També es va analitzar la mortalitat i la mortalitat cardiovascular.</p> <p><u>Resultats:</u> Es van incloure dades de 956.374 pacients tractats amb HCQ i 310.350 tractats amb SFS; i 323.122 pacients tractats amb HCQ + AZI i 351.956 tractats amb HCQ + AMOX. No es va identificar un risc excessiu d'efectes adversos greus quan es va comparar l'ús d'HCQ i SFS durant 30 dies. L'estudi de sèries de casos autocontrolables va confirmar aquesta troballa. En canvi, quan es va combinar HCQ amb AZI es va observar un risc augmentat de mortalitat cardiovascular durant 30 dies (HR 2,19; IC 95% 1,22-3,94), dolor al pit / angina de pit (HR 1,15; IC 95% 1,05-1,26) i insuficiència cardíaca (HR 1,22; IC 95% 1,02-1,45).</p> <p><u>Limitacions:</u> Les dades són observacionals i, per tant, hi ha dificultats en la capacitat d'identificar adequadament l'exposició als tractaments i dels resultats (per exemple, la veritable causa de mortalitat cardiovascular); pot haver-hi problemes d'adherència o l'incompliment de la medicació d'exposició, i pot existir informació incompleta d'enregistrament dels efectes adversos.</p>
<p>Tang W, Cao Z, Han M, Wang Z, Chen J, Sun W, <i>et al.</i> Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate COVID-19: an open label, randomised, controlled trial. BMJ 2020; 369: m1849</p>	Assaig clínic aleatoritzat (ACA) sense emmascarament	<p>HCQ + tractament estàndard vs. Tractament</p>	<p><u>Localització:</u> 16 centres a la Xina.</p> <p><u>Criteris de selecció:</u> Pacients d'edat ≥ 18 anys amb diagnòstic de COVID-19 confirmada (RT-PCR), i amb una exploració toràcica realitzada mitjançant tomografia. Es van excloure pacients amb hepatopaties o nefropaties greus, alteracions cognitives i dones embarassades o lactants.</p>

Referència	Disseny	Fàrmacs	Resum de les principals característiques dels estudis
<p>doi:https://doi.org/10.1136/bmj.m1849 Consulta: 15 maig 2020 Disponible a: https://www.bmj.com/content/369/bmj.m1849</p>		estàndard	<p>Tractaments: El tractament amb HCQ es va començar a les 24 hores posteriors a la aleatorització i es va administrar amb una dosi de càrrega de 1.200 mg diaris durant 3 dies seguida d'una dosi de manteniment de 800 mg diaris durant els dies restants (durada total del tractament 2 setmanes o 3 setmanes per a pacients lleus-moderats o greus, respectivament). La dosi d'HCQ es va ajustar quan els esdeveniments adversos estaven relacionats amb HCQ segons el criteri dels investigadors.</p> <p>Variable principal: La conversió negativa de la càrrega vírica de SARS-CoV-2 en 28 dies. Les variables secundàries van incloure la millora de símptomes clínics, paràmetres de laboratori i la radiologia de tòrax als 28 dies. La definició de millora dels símptomes clínics va ser: 1) disminució de la febre fins a una temperatura axil·lar de $\leq 36,6$; 2) normalització de SpO2 ($> 94\%$ en aire ambient), i 3) desaparició de símptomes respiratoris que inclouen congestió nasal, tos, mal de gola, producció d'espum i falta d'alè. Altres variables secundàries van ser la mort, i l'estat clínic segons una escala ordinal de sis categories els dies 7, 14, 21 i 28, els dies de ventilació mecànica, oxigenació suplementària i l'estada hospitalària per a casos greus.</p> <p>Resultats: Es van incloure 150 pacients (70 amb HCQ i teràpia estàndard i 80 amb teràpia estàndard) amb una edat mitjana (SD) de 46 (15) anys (55% homes). La taxa de conversió negativa de SARS-CoV-2 als 28 dies en els pacients assignats a rebre HCQ i teràpia estàndard va ser del 85,4% (IC 95% 74-94%) i la dels pacients que només van rebre teràpia estàndard del 81,3% (IC 95% 71-89,6%). La mediana de dies en què la càrrega viral va ser negativa va ser similar (8 i 7 dies, respectivament; HR 0,846, IC 95% 0,58-1,23; $p = 0,34$). La millora dels símptomes als 28 dies va ser similar en el grup tractat amb HCQ i teràpia estàndard (59,9%, IC 95%, 45-75,3%) i el tractat amb teràpia estàndard (66,6%, IC 95%, 39,5-91%). Es va observar una major disminució dels valors de proteïna C reactiva en el grup que va rebre HCQ ($p < 0,05$), tot i que es va observar una disminució en els dos grups. Van tenir més esdeveniments adversos els pacients del grup tractat amb HCQ i teràpia estàndard (21; 30%) que els pacients del grup tractat amb teràpia estàndard (7; 8,8%) ($p = 0,001$). La diarrea va ser més freqüent en el grup tractat amb HCQ i teràpia estàndard que en el grup tractat només amb teràpia estàndard (10% enfront del 0%, $p = 0,004$).</p> <p>Limitacions: El disseny obert, sense emmascarament dels tractaments i la inclusió majoritària de pacients amb una malaltia lleu o moderada.</p>
<p>Mahévas M, Tran V-T, Roumier M, Chabrol A, Paule R, Guillaud C, <i>et al.</i> No evidence of clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients hospitalised for COVID-19 infection and requiring oxygen: results of a study using routinely collected data to emulate a target trial. BMJ 2020; 369:m1844 doi:101136/bmj.m1844 Consulta: 15 maig 2020 Disponible a: https://www.bmj.com/content/bmj/369/bmj.m1844.full.pdf</p>	Cohorts retrospectives	HCQ vs. No HCQ	<p>Localització: 4 centres a França.</p> <p>Criteris de selecció: Pacients d'edats entre 18 i 80 anys, amb una pneumònia per SARS-CoV-2 confirmada per PCR i requerien oxigen per màscara o pinces nasals (corresponent a un punt de progressió de l'OMS de 5). Es van excloure pacients amb contraindicació a HCQ o que la van iniciar abans de l'ingrés a l'hospital, tractats amb un altre fàrmac experimental per a COVID-19 (tocilizumab, lopinavir/ritonavir o remdesivir) en les 48 hores posteriors a l'ingrés; fallida d'òrgan amb ingrés immediat a unitats de crítics, ARDS a l'ingrés (definida per la necessitat de ventilació no invasiva amb subministrament de pressió de la via aèria positiva o ventilació mecànica invasiva), alta de l'UCI, decisió de limitar i aturar les teràpies fetes a l'ingrés) i oposició a la recollida de dades per part del pacient o del representant legal.</p> <p>Tractaments: Es van comparar: 1) l'inici d'un tractament amb HCQ a una dosi diària de 600 mg en les primeres 48 hores després de l'hospitalització (grup HCQ) i 2) l'absència</p>

Referència	Disseny	Fàrmacs	Resum de les principals característiques dels estudis
			<p>d'inici d'HCQ durant aquest període de 2 dies (sense HCQ o grup de control).</p> <p><u>Variable principal:</u> Transferència a l'UCI i/o mort per qualsevol causa dins dels 7 dies posteriors. Les variables secundàries van ser la mortalitat de qualsevol causa al 7è dia i l'aparició d'ARDS. Per als pacients traslladats a un altre hospital, es va contactar amb els metges per obtenir dades de resultats; si això no va tenir èxit, es va considerar que aquestes dades de resultats mancaven. Abans de l'inici amb HCQ i de 3 a 5 dies després, es va fer un ECG a tots els pacients que rebien HCQ. Es va utilitzar un model <i>propensity score</i> planificat abans de l'anàlisi de resultats ajustat per edat, gènere, comorbiditats, IMC, embaràs, tractament amb IECA, símptomes i gravetat a l'ingrés.</p> <p><u>Resultats:</u> Es van incloure 181 pacients (84 van rebre HCQ i 97 no el van rebre en les primeres 48 hores, encara que 8 d'ells van rebre HCQ més endavant). L'edat mitjana dels pacients va ser de 60 anys (IQR 52 a 68 anys) i el 71% van ser homes. En l'anàlisi ponderada, un 20,2% de pacients del grup d'HCQ van ser transferits a l'UCI o van morir en un període de 7 dies i un 22,1% dels pacients en el grup sense HCQ (16 vs. 21 esdeveniments, RR 0,91, IC 95% 0,47-1,80). Un 2,8% dels pacients del grup d'HCQ van morir en els 7 dies i un 4,6% en el grup sense HCQ (3 vs. 4 esdeveniments, RR 0,61, IC 95% 0,13-2,89), i van desenvolupar una síndrome de destret respiratori agut en 7 dies un 27,4% i un 24,1%, respectivament (24 vs. 23 esdeveniments, RR 1,14, IC 95% 0,65-2,00). 8 pacients dels 84 que van rebre HCQ (9,5%) van experimentar alteracions en l'electrocardiograma que van motivar la retirada del tractament (7 tenien una prolongació de l'interval QT i 1 pacient un bloqueig auriculoventricular de 1r grau). Cal destacar també un pacient que va iniciar HCQ 5 dies després de l'ingrés (grup sense HCQ), va ser traslladat a l'UCI 2 dies després, on se li va administrar lopinavir/ritonavir i va desenvolupar un bloqueig de branques esquerres al 8è dia.</p> <p><u>Limitacions:</u> El tractament no es va assignar de forma aleatòria, algunes variables pronòstiques importants no es van poder equilibrar amb el model <i>propensity score</i> i no van ser incloses (confusió a l'ingrés, nefropatia crònica, insuficiència cardíaca i cirrosi hepàtica) i el nombre de pacients tractats amb HCQ als centres va estar desequilibrat (alguns centres van tractar a tots els pacients amb HCQ, mentre que d'altres no).</p>
<p>Chorin E, Dai M, Shulman E, Wadhvani L, Bar Cohen R, Barbhaiya C, <i>et al.</i> The QT Interval in Patients with SARS-CoV-2 Infection Treated with Hydroxychloroquine/Azithromycin. medRxiv. 1 gener 2020;2020.04.02.20047050.</p> <p>Disponible a: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.02.20047050v1</p>	<p>Cohort retrospectiva</p>	<p>HCQ + AZI</p>	<p><u>Localització:</u> NYU Langone Medical Center, Nova York</p> <p><u>Criteris de selecció:</u> Pacients adults ingressats amb infecció SARS-CoV-2 confirmada i que van ser tractats amb la combinació d'hidroxicloroquina i azitromicina.</p> <p><u>Tractaments:</u> Tots els pacients inclosos que han rebut tractament amb hidroxicloroquina i azitromicina. No s'especifiquen les dosis i pautes. Pocs pacients rebien altres tractaments (només un 8% van rebre levofloxacina, lopinavir/ritonavir o tacrolimús).</p> <p><u>Variable principal:</u> Canvis en el QTc.</p> <p><u>Resultats:</u> Es van incloure 84 pacients, un 74% homes, amb una mitjana d'edat de 63 anys. Un 65% presentava HTA i un 20% DM. La mitjana del QTc va anar augmentant als primers dies de tractament. Un 26% dels pacients van tenir un increment del QTc d'entre 20 i 40 ms, un 18% d'entre 40 i 60 ms i un 12% va tenir increments majors de 60 ms. Un 11% dels pacients va arribar a un QTc major de 500 ms. En l'anàlisi multivariada es va identificar com a predictor de QTc > 500 ms la insuficiència renal aguda, El QTc basal no es va identificar com a predictor i, per tant, els autors creuen que no és un paràmetre vàlid per determinar quins pacients tenen més risc.</p>

Referència	Disseny	Fàrmacs	Resum de les principals característiques dels estudis
			<u>Limitacions:</u> Cohort sense grup control i nombre reduït de pacients. En ser retrospectiu, les mesures d'ECG no són estandarditzades ni tampoc hi ha un monitoratge continu.
Barbosa R, Souza R, Teiichi F, Oikawa C, Machado M, Razuk-Filho A, et al. Empirical treatment with hydroxychloroquine and azithromycin for suspected cases of COVID-19 followed-up by telemedicine. Preprint. Consulta: 23 abril 2020 Disponible a: https://pgibertie.files.wordpress.com/2020/04/2020.04.15-journal-manuscript-final.pdf	Cohorts retrospectives	HCQ + AZI vs. No HCQ + AZI	<u>Localització:</u> Ciutat de Sao Paulo a Brasil. <u>Criteris de selecció:</u> Es van incloure pacients ambulatoris > 18 anys i símptomes persistents semblants a la grip > 3 dies, amb un probable diagnòstic de COVID-19 i sense indicacions immediates d'hospitalització. Es van excloure els pacients amb retinopatia greu, malaltia hepàtica greu, miastènia gravis, prolongació de QT, insuficiència renal greu i dones embarassades. <u>Tractaments:</u> Un grup va ser tractat amb HCQ a una dosi de 800 mg el primer dia i 400 mg durant 6 dies més i azitromicina 500 mg una vegada al dia durant 5 dies, i el grup control no va fer cap tractament. <u>Variable principal:</u> Hospitalització dels pacients. Tots els pacients van ser seguits diàriament per consultes de telemedicina fins al 5è dia de símptomes, i després es va contactar els pacients dues vegades al dia fins al 14è dia dels símptomes inicials. També es va avaluar la diferència d'hospitalització en pacients atesos abans i després del 7è dia de símptomes. <u>Resultats:</u> Es van incloure 636 pacients ambulatoris amb símptomes amb una edat mitjana de 62,5 anys i un 64% van ser dones. Un total de 412 (64,7%) pacients van consentir iniciar el tractament amb HCQ i AZI, i 224 pacients (35,2%) van rebutjar el tractament proposat, que van constituir el grup control. En el grup tractat, un 1,9% va requerir hospitalització, i en el grup control, un 5,4% (p < 0,0001). Entre els pacients tractats, els que van iniciar el tractament abans del 7è dia d'inici dels símptomes van requerir menys hospitalitzacions que els que van iniciar-lo després (1,17% i 3,2%, respectivament p < 0,001). <u>Limitacions:</u> Disseny retrospectiu no aleatoritzat i sense emmascarament, no es va fer una prova de confirmació de la infecció per SARS-CoV-2, el grup tractat i el grup control no tractat no van ser comparables respecte a la seva simptomatologia clínica, i no es va fer una anàlisi ajustada segons les característiques basals dels pacients.
Magnolini J, Narendran S, Pereira F, Cummings T, Hardin JW, Sutton SS, et al. Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with Covid-19. medRxiv doi: https://doi.org/10.1101/2020.04.16.20065920 . Preprint Consulta: 23 abril 2020 Disponible a: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.16.20065920v2	Cohorts retrospectives	HCQ vs. HCQ + AZI vs. No HCQ	<u>Localització:</u> Centres mèdics de la Veterans Health Administration dels Estats Units. <u>Criteris de selecció:</u> Pacients adults ingressats amb infecció SARS-CoV-2 confirmada. <u>Tractaments:</u> 1) un grup tractat amb HCQ (dosi no especificada); 2) un grup tractat amb HCQ i AZI (dosis no especificades), i 3) un grup sense tractament amb HCQ. <u>Variable principal:</u> No es va especificar. Les variables que es van avaluar van ser el desenllaç de l'ingrés (alta o mort), necessitat de ventilació dels pacients i desenllaç dels pacients que va necessitar ventilació (alta o mort). Es va fer una anàlisi d'aparellament dels casos dels diferents grups mitjançant un mètode <i>propensity score</i> en funció de totes les característiques basals. <u>Resultats:</u> Es van incloure 368 homes, dels quals 97 van ser tractats amb HCQ (edat mitjana 70 anys), 113 amb HCQ i AZI (edat mitjana 68 anys) i 158 sense tractament amb HCQ (edat mitjana 69 anys). Les taxes de mort van ser del 27,8% en el grup tractat amb HCQ, del 22,1% en el grup tractat amb HCQ i AZI, i del 11,4% en el grup sense HCQ. Les taxes de ventilació van ser del 13,3% en el grup tractat amb HCQ, del 6,9% en el grup

Referència	Disseny	Fàrmacs	Resum de les principals característiques dels estudis
			<p>tractat amb HCQ i AZ i del 14,1% en el grup sense tractament amb HCQ. En comparació amb el grup sense HCQ, el risc de mort per qualsevol causa va ser més elevat en el grup HCQ (HR 2,61; IC 95% 1,10 a 6,17; p = 0,03) però no en el grup HC i AZI (HR 1,14; IC 95%, 0,56 a 2,32). El risc de ventilació va ser similar en el grup HC (HR 1,43; IC 95%, 0,53 a 3,79) i en el grup HC + AZ (HR 0,43; IC 95% 0,16 a 1,12; p = 0,09), en comparació amb el grup sense HC. No es va observar cap diferència significativa en el risc de mort després de la ventilació ni en el grup HC (HR 4,08; IC 95%, 0,77 a 21,7) ni en el grup HCQ + AZ (HR 1,20; IC 95% , 0,25 a 5,77), en comparació amb el grup sense HC.</p> <p><u>Limitacions:</u> 1) Disseny retrospectiu i no aleatoritzat; 2) només es van incloure homes i la majoria van ser afroamericans d'edat major de 65 anys, i 3) es van observar diferències significatives entre els tres grups respecte a les característiques demogràfiques de base, signes vitals, comorbiditats, proves de laboratori i medicaments receiptats. Malgrat l'anàlisi mitjançant el mètode <i>propensity score</i>, no es pot descartar un possible biaix de selecció.</p>
<p>Yu B, Li Ch, Chen P, Zhou N, Wang L, Li J, et al. Hydroxychloroquine application is associated with a decreased mortality in critically ill patients with COVID-19. Preprint medRxiv.</p> <p>doi:https://doi.org/10.1101/2020.04.2720073379</p> <p>Consulta: 3 maig 2020</p> <p>Disponible a:</p> <p>https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.27.20073379v1</p>	Cohort retrospectiva	<p>HCQ + tractament estàndard vs. Tractament estàndard</p>	<p><u>Localització:</u> Un centre a la Xina (Tongji Hospital a Wuhan).</p> <p><u>Criteris de selecció:</u> Pacients crítics ingressats a la unitat de cures intensives amb confirmació d'infecció per SARS-CoV-2 per proves de laboratori i amb proves d'imatge toràcica per tomografia que havien de complir un dels criteris següents: 1) insuficiència respiratòria amb necessitat de ventilació mecànica; 2) xoc sèptic; 3) fallida d'òrgans.</p> <p><u>Tractaments:</u> 1) Un grup tractat amb HCQ a dosi diària de 400 mg durant 7 a 10 dies juntament amb el tractament estàndard; 2) i un grup que feia el tractament estàndard sense HCQ. El tractament estàndard va incloure antivirals (lopinavir/ritonavir, entecavir, ribavirina), interferó, immunoglobulines, immunoestimulants i antibiòtics.</p> <p><u>Variable principal:</u> No es va especificar. Les variables que es van avaluar van ser la mortalitat, el temps mitjà d'estada hospitalària, i les concentracions plasmàtiques d'IL-6.</p> <p><u>Resultats:</u> Es van incloure 568 pacients (48 van rebre HCQ i 520 no van rebre HCQ), amb una edat mitjana de 68 anys, dels quals 358 van ser homes (63%). Van morir 9 dels 48 pacients amb HCQ (18,8%), i 238 dels 520 (45,8%) que no van rebre HCQ (p < 0,001). En una anàlisi ajustada segons les característiques clíniques dels pacients, el tractament amb HCQ es va associar amb una disminució estadísticament significativa de la mortalitat (HR 0,32 IC 95% 0,16-0,62; p < 0,001), i també segons els tractaments de base (HR 0,33, IC 95% 0,17-0,64; p = 0,001). El temps mitjà d'estada hospitalària va ser de 32 (26-41) dies en el grup d'HCQ i de 30 (18-40) dies en els pacients del grup sense HCQ. El temps d'estada hospitalària des de l'ingrés fins a la mort va ser més llarg en el grup de pacients amb HCQ (15 dies 10-21) que en el grup de pacients sense HCQ davant (8 dies 4-14) (p = 0,021). Les concentracions d'IL-6 es van reduir significativament de 22,2 (8,3-118,9) pg/mL a l'inici del tractament fins a 5,2 (3,0-23,4) pg/ml (p < 0,05) al final del tractament en el grup HCQ, però no hi va haver cap canvi en el grup sense HCQ.</p> <p><u>Limitacions:</u> Estudi retrospectiu i no aleatoritzat, els pacients inclosos van ser crítics, el nombre de pacients dels dos grups comparats va ser molt diferent (el de tractats amb HCQ va ser reduït), i els grups no van ser comparables pel que fa al tractament antibiòtic i amb interferó.</p>
<p>Mercurio NJ, Yen CF, Shim DJ, Maher TR, McCoy CM, Zimetbaum PJ, et al. Risk of QT interval prolongation associated with use of</p>	Cohorts retrospectives	<p>HCQ vs. HCQ + AZI</p>	<p><u>Localització:</u> Un centre a Estats Units (Beth Israel Deaconess Medical Center de Boston)</p> <p><u>Criteris de selecció:</u> Pacients adults ingressats amb infecció SARS-CoV-2 confirmada (PCR) que van rebre almenys 1 dia de tractament amb HCQ.</p>

Referència	Disseny	Fàrmacs	Resum de les principals característiques dels estudis
<p>hydroxychloroquine with o without azithromycin among hospitalized patients testing positive for coronavirus disease 2019 (COVID-19). JAMA Cardiol. doi:10.1001/jamacardio.2020.1834</p> <p>Consulta: 3 maig 2020</p> <p>Disponible a: https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/2765631</p>			<p>Tractaments: HCQ 400 mg dues vegades el primer dia, i després 400 mg diaris del segon al cinquè dia. No es van especificar les dosis d'AZI.</p> <p>Variable principal: Els canvis en QTc (ΔQTc) i el desenvolupament d'un interval QTc \geq 500 mil·lisegons. Es van avaluar els intervals QTc utilitzant la fórmula de Bazett i l'anomenat mètode de correcció d'excés per a valors QRS superiors a 120 mil·lisegons. La puntuació Tisdale, utilitzada per pronosticar la prolongació de QT en pacients hospitalitzats, es va aplicar de forma retrospectiva per avaluar el risc d'allargament de QTc.</p> <p>Resultats: Es van incloure 90 pacients, 37 només va rebre HCQ i 53 HCS i AZI, amb una edat mitjana (SD) de 60 (17) anys i 44 (48,9%) eren dones amb un índex de massa corporal mitjana (SD) de 31,5 (6,6). La QTc de base mitjana (RIQ) va ser de 455 (430-474) mil·lisegons. En els pacients tractats només amb HCQ va ser de 473 (454-487) mil·lisegons i en els tractats amb HCQ i AZI de 442 (427-461) mil·lisegons ($p < 0,001$). Els pacients que van rebre HCQ i AZI concomitant van tenir un canvi mitjà en l'interval de QT amb una mediana (RIQ) que va ser de 23 (10-40) mil·lisegons, en comparació amb els que van rebre només HCQ que va ser de 5,5 (-15,5 a 34,25) mil·lisegons; ($p = 0,03$). Set pacients (19%) que van rebre monoteràpia amb HCQ van desenvolupar QTc \geq 500 mil·lisegons, i 3 pacients (3%) van tenir un canvi de QTc \geq 60 mil·lisegons. En els pacients que van rebre HCQ i AZI, 11 de 53 (21%) tenien \geq 500 mil·lisegons i 7 de 53 (13%) van tenir un canvi en la QTc \geq 60 mil·lisegons. La probabilitat de QTc prolongat va ser major en els que van rebre diürètics de nansa concomitants (OR 3,38; IC 95%, 1.03-11,08) o van tenir una QTc inicial \geq 450 mil·lisegons (OR 7,11; IC 95% 1,75-28,87). Deu pacients (11%) van interrompre HCQ precoçment a causa de la sospita d'efectes adversos del medicament, incloent-hi nàusees intractables, hipoglucèmia, extrasístole ventricular amb bloqueig de branca dreta. En un pacient tractats amb HCQ i AZI va interrompre per prolongació QTc (499 ms), i va desenvolupar <i>torsade de pointes</i> i una arrítmia ventricular que va necessitar tractament antiarrítmic amb lidocaïna.</p> <p>Limitacions: El disseny va ser retrospectiu, no aleatoritzat sense un grup control, el nombre de pacients reduïts, les característiques basals dels pacients van diferir en les concentracions de proteïna C reactiva i l'interval QTc basal, i possiblement els pacients inclosos no van ser representatius dels grups de risc més alt, ja que es van excloure els pacients amb intervals llargs de QTc basals. Tampoc es pot excloure la miocardiopatia o les miocarditis associades a la COVID-19 com a factor de risc addicional, ni altres factors de risc d'aquests pacients crítics. A més, no es van especificar les pautes d'administració d'AZI.</p>
<p>Bessière F, Rocchia H, Delinière A, Charrière R, Chevalier R, Argaud L, et al. Assessment of QT Intervals in a case series of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection treated with hydroxychloroquine alone or in combination with azithromycin in an intensive care unit. JAMA Cardiol. doi:10.1001/jamacardio.2020.1787</p>	<p>Cohort retrospectiva</p>	<p>HCQ \pm AZI</p>	<p>Localització: Centres hospitalaris de França (Hospices Civils de Lyon).</p> <p>Criteris de selecció: Pacients ingressats a l'UCI amb COVID-19 confirmats per PCR en mostres respiratòries.</p> <p>Tractaments: HCQ a dosi de 200 mg dues vegades al dia durant 10 dies amb AZI o sense a dosis diàries de 250 mg durant 5 dies. El tractament es va iniciar en absència de contraindicació, incloent-hi intervals de QT corregits (QTc) $>$ 460 mil·lisegons (fórmula de Bazett).</p> <p>Variable principal: L'interval QTc que es va monitorar de forma contínua. Els ECG van ser revisats de manera retrospectiva per dos electrofisiòlegs que no coneixien el tractament</p>

Referència	Disseny	Fàrmacs	Resum de les principals característiques dels estudis
<p>Consulta: 3 maig 2020</p> <p>Disponible a: https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/2765633</p>			<p>dels pacients. El QTc prolongat es va definir com un augment dels intervals de QTc > 60 mil·lisegons (ΔQTc > 60 mil·lisegons) en comparació amb la línia base o com a QTc \geq 500 mil·lisegons.</p> <p>Resultats: Es van incloure 40 pacients amb una edat mitjana de 68 anys (IC 58-74 anys), dels quals 32 eren homes (80%). Van necessitar una ventilació mecànica invasiva 30 pacients (75%) i 25 (63%) van rebre fàrmacs vasoactius. Es va administrar HCQ amb AZI o sense a 18 (45%) i 22 pacients (55%), respectivament. Vint pacients (50%) també van rebre altres tractaments que afavorien la prolongació de la QT. La majoria de pacients (37; 93%) van mostrar un augment del QTc després de l'administració del tractament. Es va observar un QTc prolongat en 14 pacients (36%) (10 amb ΔQTc > 60 mil·lisegons i 7 amb QTc \geq 500 mil·lisegons) després d'un tractament de 2 a 5 dies. Entre els pacients tractats amb HCQ i AZI, 6 de 18 (33%) va desenvolupar un augment de QTc \geq 500 mil·lisegons, i entre els tractats només amb HCQ 1 de 22 (5%) ($p = 0.03$). El tractament es va interrompre en 17 pacients (42,5%), en 10 (25%) per insuficiència renal aguda i en 7 (17,5%) per alteracions en ECG.</p> <p>Limitacions: El disseny va ser retrospectiu, no aleatoritzat sense un grup control, el nombre de pacients reduïts i només va incloure pacients crítics ingressats a unitats de cures intensives.</p>
<p>Geleris J, Sun Y, Platt J, Zucker J, Baldwin M, Hripcsak G, et al. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. N Engl J Med 2020,</p> <p>doi: 10.1056/NEJMoa2012410</p> <p>Disponible a: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2012410</p>	Cohort retrospectiva	HCQ vs. No HCQ	<p>Localització: Un centre hospitalari als Estats Units (New York–Presbyterian Hospital–Columbia University Irving Medical Center)</p> <p>Criteris de selecció: Pacients consecutius hospitalitzats amb Covid-19, excloent-hi els que van ser intubats, van morir o van ser donats d'alta a les 24 hores posteriors a la presentació al servei d'urgències.</p> <p>Tractaments: En un grup de pacients el tractament amb HCQ (600 mg dos cops el primer dia, després 400 mg diaris durant una mitjana de 5 dies) i en un altre grup els pacients que no van rebre tractament amb HCQ.</p> <p>Variable principal: El temps des de les primeres 24 hores després de l'arribada al servei d'urgències fins a la intubació o la mort.</p> <p>Resultats: Es van incloure 1.376 pacients, dels quals 359 (26%) tenien una edat entre 40 i 59 anys, 587 (43%) entre 60 i 79 anys, i 245 (18%) \geq 80 anys, i 781 (57%) eren homes. Un total de 811 (58,9%) pacients van ser tractats amb HCQ i 565 no (41,1%). Els pacients tractats amb HCQ eren més greus que els no tractats (la relació mitjana del quocient PaO₂/FiO₂ va ser de 223 vs. 360, respectivament). Un total de 346 pacients (25,1%) van tenir un esdeveniment final (180 van ser intubats, dels quals 66 van morir posteriorment i 166 van morir sense intubació). Un total de 262 de 811 (32%) pacients tractats amb HCQ van ser intubats o van morir, i 84 de 565 (15%) pacients no tractats. A l'anàlisi principal de regressió logística multivariant d'acord amb un model <i>propensity score</i> el tractament amb HCA no es va associar a un menor risc d'intubació o mort (HR 1,04, IC 95% 0,82 a 1,32). Les anàlisis de sensibilitat addicionals van mostrar resultats similars.</p> <p>Limitacions: El disseny va ser retrospectiu, no aleatoritzat, i malgrat les anàlisis ajustades per controlar els possibles biaixos i factors de confusió, no es pot descartar l'existència de factors de confusió no inclosos en el model i, per tant, no mesurats. Altres limitacions addicionals van ser la manca de dades d'algunes variables i potencials inexactituds en els registres electrònics.</p>

Referència	Disseny	Fàrmacs	Resum de les principals característiques dels estudis
<p>Carlucci PM, Ahuja T, Petrilli C, Rajagopalan H, Jones S, Raqhimian J. Hydroxychloroquine and azithromycin plus zinc vs hydroxychloroquine and azithromycin alone: outcomes in hospitalized COVID-19 patients. medRxiv, Preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.05.02.20080036. Consulta: 15 maig 2020 Disponible a: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.02.20080036v1.full.pdf</p>	Cohorts retrospectives	HCQ + AZI vs. HCQ + AZI + Zn	<p>Localització: Un centre hospitalari als Estats Units (New York Langone Health). Criteris de selecció: Pacients hospitalitzats amb infecció SARS-CoV-2 confirmada (RT-PCR) i que van rebre HCQ i AZI. Els pacients van ser exclosos si havien estat tractats amb tocilizumab, nitazoxanida, rituximab, anakinra, remdesivir o lopinavir/ritonavir. Tractaments: En un grup de pacients el tractament amb HCQ a dosi de 400 mg de càrrega seguida de 200 mg dos cops al dia i AZI a dosi de 500 mg un cop al dia) durant cinc dies; i en un altre grup el mateix tractament i sulfat de zinc (Zn) en càpsula de 220 mg que conté 50 mg de zinc elemental dues vegades al dia durant cinc dies.</p> <p>Variable principal: No es va especificar. Es van avaluar la durada de l'estada hospitalària, la durada de la ventilació mecànica, FiO2 mitjà, FiO2 màxim, ingrés a la unitat de cures intensives (UCI), la durada de l'estada a l'UCI, la mortalitat o el trasllat a residència, la necessitat d'intubació i la destinació d'alta.</p> <p>Resultats: Es van incloure 932 pacients, dels quals 521 van ser tractats sense Zn i 411 amb Zn. L'edat mitjana dels pacients del grup sense Zn va ser de 62 anys (201 homes; 61%), i del grup amb Zn de 63 anys (147 homes; 64%). En una anàlisi univariable, es va observar que el tractament amb Zn no es va associar amb una disminució de la durada de l'estada hospitalària, de la ventilació mecànica i de les altres variables gasomètriques. En l'anàlisi de regressió logística bivariàble, el tractament amb Zn es va associar amb la disminució de la mortalitat o trasllat a residència (OR 0,511; IC 95% 0,359-0,726), necessitat d'UCI (OR 0,545; IC 95% 0,362-0,821) i necessitat de ventilació invasiva (OR 0,562; IC 95% 0,354- 0,891).</p> <p>Es va realitzar un model de regressió logística ajustat per al període de temps en què es va utilitzar Zn i es va observar una associació amb una major probabilitat d'alta a domicili (OR 1,53, IC 95% 1,12-2,09) i una disminució de la mortalitat o trasllat a residències (OR 0,56, IC 95% 0,38-0,81). La disminució de la mortalitat o trasllat a residències no es va observar en els pacients ingressats a UCI, i en canvi, es va observar quan es van excloure aquests pacients (OR: 0,449, valor p: 0,002).</p> <p>Limitacions: El disseny va ser retrospectiu, no aleatoritzat, els grups no van ser comparables respecte al recompte de limfòcits, troponina i procalcitonina, i altres possibles biaixos o factors de confusió malgrat les anàlisis ajustades per controlar-los com les diferències en el període de temps entre els pacients que van ser tractats amb Zn i els que no van ser tractats. El disseny de l'estudi no permet conèixer si el benefici observat amb Zn, combinat amb HCQ i AZI s'hauria vist també en pacients tractats només amb Zn o en combinació amb només un d'aquests medicaments. Tampoc es va disposar dades sobre en quin moment de la malaltia es va iniciar el tractament, que podien ser diferents en els grups comparats.</p>
<p>Rosenberg ES, Dufort EM, Tomoko U, Wilberschied LA, Kumar J, Tesoriero J et al. Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in New York State. JAMA 2020.</p>	Cohort retrospectiva	HCQ ± AZI	<p>Localització: Centres hospitalaris dels Estats Units (25 centres de l'estat de Nova York). Criteris de selecció: Es va seleccionar una mostra aleatòria de pacients amb COVID-19 confirmat en les proves de laboratori que estaven ingressats en hospitals de la regió metropolitana de la ciutat de Nova York entre el 15 i el 28 de març de 2020. Els pacients van ser seleccionats mitjançant mostreig aleatori estratificat de cada hospital. Tractaments: Es van classificar en 4 grups de tractament segons el tractament rebut en qualsevol moment durant l'hospitalització: (1) HCQ i AZI; (2) HCQ sola; (3) AZI sola; i (4) cap dels fàrmacs anteriors (ni HCQ, ni AZI).</p>

Referència	Disseny	Fàrmacs	Resum de les principals característiques dels estudis
<p>doi:10.1001/jama.2020.8630 Consulta: 15 maig 2020 Disponible a: https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2766117</p>			<p>Variable principal: La mortalitat hospitalària. Es van avaluar com a variables secundàries addicionals l'aturada cardíaca i ECG anormals (definides com arrítmia o QT prolongat). Els esdeveniments adversos examinats van ser l'aturada cardíaca o les alteracions ECG (prolongació de QT, altres arrítmies), així com diarrea i hipoglucèmia en qualsevol moment durant l'hospitalització.</p> <p>Resultats: Es van incloure 1.438 pacients hospitalitzats amb diagnòstic de COVID-19 que tenien una edat mitjana de 63 anys, dels quals 858 eren homes (59,7%). Van rebre un tractament amb HCQ i AZI 735 pacients, amb HCQ 271 pacients, amb AZI 211 pacients i amb cap dels fàrmacs 221 pacients. En els pacients tractats amb HCQ i AZI, o HCQ en comparació amb els no tractats amb cap fàrmac hi havia més homes, i una major proporció de pacients amb malalties respiratòries cròniques, amb diabetis, amb obesitat, amb alteracions de les imatges radiològiques de tòrax i amb saturació d'O₂ < 90%. La mortalitat total hospitalària (292 pacients) va ser del 20,3% (IC 95% 18,2-22,4%). Dels pacients tractats amb HCQ i AZI van morir 189 amb una taxa de mortalitat del 25,7% (IC 95% 22,3-28,9%), dels pacients tractats amb HCQ van morir 54 amb una taxa de mortalitat del 19,9% (IC 95% 15,2-24,7%), dels tractats amb AZI van morir 21 amb una taxa de mortalitat del 10,0% (IC 95% 5,9-14,0%), i dels no tractats amb cap fàrmac van morir 28 amb una taxa de mortalitat del 12,7% (IC 95% 8,3 -17,1%). En un model de riscos proporcionals de Cox ajustats, en comparació amb els pacients que no rebien cap medicament, no es van observar diferències significatives de mortalitat en els pacients tractats amb HCQ i AZI (HR 1,35; IC 95% 0,76-2,40), ni en els tractats amb HCQ (HR 1,08; IC 95% 0,63-1,85), ni en els tractats amb AZI (HR, 0,56; IC 95% 0,26-1,21). En models de regressió logística ajustats, en comparació amb pacients que no rebien cap tractament el risc d'aturada cardíaca era significativament més probable en pacients tractats amb HCQ i AZI (OR, 2,13; IC 95% 1,12-4,05), però no en els tractats amb HCQ (OR 1,91; IC 95% 0,96-3,81) o AZI (OR, 0,64; IC 95% 0,27-1,56). En els models de regressió logística ajustats, no hi va haver diferències significatives entre els pacients tractats amb fàrmacs i els no tractats relacionats amb una major probabilitat relativa d'alteracions en els ECG.</p> <p>Limitacions: El disseny va ser observacional retrospectiu i no aleatoritzat, i hi havia diferències en les característiques clíniques dels pacients dels diferents grups de tractament. La mortalitat es va limitar a l'hospitalària i es va suposar que els pacients donats d'alta estaven vius durant el període d'estudi. No es van incloure alguns possibles factors de confusió, com els marcadors inflamatoris associats a la gravetat de COVID-19, i és probable que hi hagi altres factors de confusió no recollits i no inclosos en l'anàlisi. Es van recollir esdeveniments adversos que es van produir en qualsevol moment de l'hospitalització i podien haver ocorregut abans de l'inici del tractament farmacològic.</p>
<p>Mehra MR, Desai SS, Rushchitzka F, Patel AN. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. Lancet 2020 https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6 Consulta: 23 maig 2020 Disponible a:</p>	Cohort retrospectiva	<p>HCQ vs. HCQ + macròlid vs. CQ vs. CQ + macròlid</p>	<p>Localització: 671 centres hospitalaris d'Amèrica (nord i sud), Europa, Àsia, Àfrica i Austràlia.</p> <p>Criteris de selecció: Es van seleccionar els pacients a partir de les dades del Registre Surgical Outcomes Collaborative, i s'hi van incloure tots els pacients hospitalitzats entre el 20 de desembre de 2019 i el 14 d'abril de 2020 als hospitals que participaven en el registre i amb infecció per COVID-19 confirmada per PCR, per a la qual es va registrar un resultat clínic de l'alta hospitalària o la mort durant l'hospitalització. Només va ser necessari un test positiu per incloure-hi els pacients a l'anàlisi. Els pacients que van rebre hidroxicloroquina o un tractament basat en un anàleg de cloroquina (amb un macròlid o</p>

Referència	Disseny	Fàrmacs	Resum de les principals característiques dels estudis
<p>https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(20)31180-6.pdf</p> <p>Els autors han publicat una carta de retracció de l'article:</p> <p>Mandeep R Mehra, Frank Ruschitzka, Amit N Patel. Retraction—Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. Lancet 2020.</p> <p>Consulta: 4 juny 2020</p> <p>Disponible a:</p> <p>https://www.thelancet.com/lancet/article/S0140673620313246</p>		<p>vs.</p> <p>Tractament estàndard sense cap dels fàrmacs anteriors</p>	<p>sense de segona generació) van ser inclosos en el grup de tractament. Els pacients que van rebre tractament amb aquests medicaments més de 48 h després del diagnòstic de COVID-19 van ser exclosos. També es van excloure les dades dels pacients que van iniciar el tractament mentre estaven en ventilació mecànica o si rebin remdesivir.</p> <p>Tractaments: Es van definir quatre grups de tractament diferents, en els quals tots els pacients van iniciar la teràpia a les 48 h d'un diagnòstic establert de COVID-19: 1) cloroquina sola (CQ); 2) cloroquina amb un macròlid (CQ i M); 3) hidroxicloroquina sola (HCQ); i 4) hidroxicloroquina amb un macròlid (HCQ i M). La resta de pacients inclosos servien com a població de control. Les dosi diària mitjana (DE) i durada mitjana (DE) d'HCQ va ser de 596 mg (126) durant 6,6 dies (2,4), la d'HCA amb M de 597 mg (128) durant 4,3 dies (2), la de CQ 765 mg (308) durant 6,6 dies (2,4) i la CQ amb M de 790 mg (320) durant 6,8 dies (2,5) dies.</p> <p>Variable principal: La mortalitat hospitalària. Es van avaluar com a variables secundàries l'aparició d'aritmies ventriculars clínicament significatives (definides com la primera aparició d'una taquicàrdia o fibril·lació ventricular no sostinguda d'almenys 6 segons durant l'hospitalització), la necessitat de ventilació mecànica i la durada de l'estada hospitalària i a les UCI.</p> <p>Resultats: Es van incloure 96.032 pacients hospitalitzats diagnosticats de COVID-19, dels quals 1.868 van rebre CQ (edat mitjana 53 anys; 55% homes), 3.783 CQ i M (edat mitjana 55 anys, 55% homes), 3.016 HCQ (edat mitjana 55 anys; 54% homes), 6.221 HCQ i M (edat mitjana 55 anys, 56% homes) i 81.144 cap dels tractaments anteriors (grup control). Un total de 10.698 (11%) pacients van morir a l'hospital. Després de controlar per múltiples factors de confusió (edat, sexe, raça o ètnia, índex de massa corporal, malaltia cardiovascular subjacent i els seus factors de risc, diabetis, malaltia pulmonar subjacent, tabaquisme, condició d'immunosupressió i gravetat de la malaltia inicial), quan es va comparar la mortalitat hospitalària del grup control (9,3%) amb la dels altres grups, es va observar una associació amb un augment de la mortalitat hospitalària dels grups tractats amb HCQ (18%; HR 1,33, IC 95% 1,22-1,45), amb HCQ i M (23,8%; HR 1,44, IC 95%; 1,368-1,531), amb CQ (16,4%; HR 1,365, IC 95% 1, 218-1,531), i amb CQ i M (22,2%; HR 1,368, IC 95% 1,273-1,469). També es va observar una associació amb un augment del risc de noves aritmies ventriculars durant l'hospitalització en els grups tractats amb HCQ (6,1%; HR 2,369, IC 95% 1,935-2,900), HCQ i M (8,1%; HR 5,106, IC 95% 4,106-5,983), CQ (4,3%; HR 3,561, IC 95% 2,760-4,596) i CQ i M (6,5%; HR 4,011, IC 95% 3,344-4,812) en comparació amb el grup control (0,3%).</p> <p>Limitacions: El disseny va ser observacional retrospectiu, no aleatoritzat, i no es pot descartar l'existència de factors de confusió no recollits tot i fer una anàlisi <i>propensity score</i> de variables com edat, sexe, ètnia, IMC, comorbiditats, puntuació SOFA, SpO2 a aire ambient, tractaments concomitants com IECA, ARA-II, estatines, tractament amb altre antivirals. La mortalitat analitzada només va ser hospitalària i es va suposar que els pacients que no morien a l'hospital estaven vius posteriorment. L'anàlisi no va tenir en compte els tractaments ambulatoris extrahospitalaris. La imputació múltiple dels valors que faltaven no va ser possible, ja que per a variables de malalties i fàrmacs, no hi havia codis que indiquessin quines dades faltaven; si en els registres electrònics dels pacients no s'inclouïa informació sobre una característica clínica, es va suposar que la característica no estava present. Posteriorment, es va qüestionar la veracitat de les dades d'aquest estudi atès que no es van especificar els centres dels que es van obtenir les</p>

Referència	Disseny	Fàrmacs	Resum de les principals característiques dels estudis
			dades, i el número de pacients morts en centres d'Austràlia no coincidien amb les xifres de morts oficials d'Austràlia. Es va demanar una auditoria independent per revisar la base de dades del Registre Surgical Outcomes Collaborative de l'empresa Surgisphere propietària de les dades que no va ser possible perquè l'empresa no va aportar la base de dades, ni altra informació sol·licitada al·legant que aquesta transferència de les dades violaria els acords de confidencialitat amb els seus clients. Finalment els autors van sol·licitar la retirada de l'article. Per tant, les dades d'aquest estudi no poden ser considerades com evidència.
<p>Chacko J, Brar G, Premkumar R. Hydroxychloroquine in COVID-19 : a systematic review and meta-analysis. medRxiv: Preprint doi:https://doi.org/10.1101/2020.05.14.20101774 Consulta: 23 maig 2020 Disponible a: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.14.20101774v2</p>	Metanàlisi	HCQ	<p>Localització: No procedeix.</p> <p>Críteris de selecció: Es va fer una cerca a PubMed, Embase, la Biblioteca Cochrane, Web of Science, medRxiv i altres fonts fins al 13 de maig de 2020, i es van seleccionar els assajos controlats aleatoritzats i estudis observacionals en els quals es va administrar la HCQ sola o combinada i es va comparar amb un grup de control. Els estudis per ser inclosos havien de tenir dades sobre almenys un dels següents resultats: (1) mortalitat, (2) progressió clínica, (3) resultats de la prova RT-PCR després de l'inici del tractament, (4) canvis en la imatge tomogràfica computada de tòrax i (5) esdeveniments adversos. Es van excloure els estudis en idiomes diferents de l'anglès i amb dades incompletes.</p> <p>Tractaments: Es van definir dos grups de tractament: 1) HCQ sola o combinada: 2) i un grup de control sense tractament amb HCQ. No es va especificar la dosi.</p> <p>Variable principal: No es va especificar. Es van avaluar la progressió simptomàtica, la mortalitat, l'aclariment víric, l'evolució o els canvis en les imatges de TAC de tòrax i els esdeveniments adversos.</p> <p>Resultats: Es van incloure 11 estudis, tres assaigs controlats aleatoris i vuit estudis observacionals. Un total de 2.354 pacients van rebre HCQ sola o en combinació, i 1.952 no la van rebre (grup control). La mortalitat general no va ser significativament diferent entre els pacients que van rebre HCQ en comparació amb el grup control (OR: 1,41, IC 95%: 0,76-2,62; p = 0,28). El deteriorament clínic o la manca de millora simptomàtica no va ser diferent entre els pacients que van rebre HCQ i els del grup control (OR: 1,1, IC 95%: 0,6-2,02; p = 0,76). L'aclariment víric, avaluat per RT-PCR, no diferia significativament entre el grup tractat amb HCQ i els grups de control (OR: 1,13, IC 95% 0,26-5,01; p = 0,87). L'evolució dels canvis a la imatge de TAC toràcica es va registrar només en dos estudis; i es va observar una millora en el grup tractat amb HCQ en comparació amb el grup control que va rebre l'atenció estàndard (OR: 2,68, IC 95%: 1,1-6,6; P = 0,03). La incidència d'esdeveniments adversos va ser significativament més alta en el grup tractat amb HCQ (OR: 4,1, IC 95%: 1,42-11,88; p = 0,009).</p> <p>Limitacions: Els estudis inclosos van ser heterogenis, atès que s'hi van incloure tant assaigs clínics com estudis d'observació, que poden limitar la robustesa de l'avaluació dels resultats. La gravetat inicial de la malaltia també va variar entre els estudis. La majoria dels estudis van ser una mida de la mostra petita i van tenir una baix poder estadístic. La mortalitat, la progressió clínica i l'aclariment víric es van mesurar en diferents moments temporals, cosa que dificulta la seva interpretació. La dosi d'HCQ va variar entre els estudis. No es va fer una avaluació de l'efecte d'utilitzar AZI en combinació amb HCQ, tenint en compte el nombre reduït de pacients que van rebre els dos medicaments.</p>
Bowlware DR, Pulln MF, Bandiwala AS, Pastick KA, Logfren SM, okafor EC, et al. A	Assaig clínic aleatoritzat	HCQ vs.	<p>Localització: Estats Units i les províncies de Manitoba i Alberta a Canadà</p> <p>Críteris de selecció: Persones amb una exposició domèstica o ocupacional a una persona</p>

Referència	Disseny	Fàrmacs	Resum de les principals característiques dels estudis
<p>randomized trial of hydroxychloroquine as postexposure prophylaxis for Covid-19. N Engl J Med 2020. Doi:10.1056/NEJMoa2016638 Consulta: 14/6/2020. Disponible a: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2016638</p>	<p>(ACA) doble cec</p>	<p>Placebo</p>	<p>amb Covid-19 confirmada a una distància de menys de 1,8 metres durant més de 10 minuts, mentre no duïen ni una màscara facial ni una protecció per als ulls (exposició d'alt risc) o mentre portaven una màscara facial però sense protecció per als ulls (exposició de risc moderat). Es van excloure els menors de 18 anys, pacients hospitalitzats, les persones amb contraindicació o al·lèrgia a la HCQ, malaltia ocular de retina, deficiència de glucosa-fosfat deshidrogenasa coneguda, malaltia renal crònica coneguda en estadi 4, 5 o diàlisi, porfíria coneguda, pes <40 kg, ús actual de HCQ o antiarítmics com flecainida, amiodarona, digoxina, procainamida o propafenona.</p> <p>Tractaments: 1) el grup experimental va ser tractat amb HCQ amb una pauta de 800 mg (4 comprimits) en la primera presa, després 600 mg (3 comprimits) 6 a 8 hores més tard en la segona presa, després 600 mg (3 comprimits) al dia durant 4 dies més durant un curs total de 5 dies (19 comprimits en total). Si els participants tenien molèsties gastrointestinals, se'ls recomana dividir la dosi diària en dues o tres dosis; 2) i el grup control va ser tractat amb placebo que eren comprimits de folat, amb un aspecte similar als comprimits d'HCQ, amb idèntica pauta.</p> <p>Variable principal: Una malaltia simptomàtica confirmada per una prova PCR positiva o, si no es disposava de prova PCR, o per símptomes relacionats amb Covid-19. Els criteris establerts pel Consell d'Estat i dels Epidemiòlegs Territorials van ser: 1) els casos confirmats quan hi havia la positivitat de SARS-Cov-2 en el test de PCR; 2) els casos probables quan hi havia presència de tos, falta d'alè o dificultat per respirar o la presència de dos o més símptomes de febre, calfreds, miàlgia, cefalea, odinofàgia, anòsmia i agèusia; 3) i els casos possibles quan hi havia presència d'un o més símptomes compatibles, que podrien incloure diarrea. Quatre metges de malalties infeccioses que desconeixien els tractaments assignats van revisar les dades dels participants simptomàtics per generar un consens sobre si la seva condició complia la definició del cas.</p> <p>Les variables secundàries van ser la incidència d'hospitalització per Covid-19 o la mort, la incidència de la infecció per SARS-CoV-2 confirmada per PCR, la incidència de símptomes de Covid-19, la incidència d'aturada del tractament per qualsevol causa i la gravetat dels símptomes (si n'hi havia) als dies 5 i 14 segons una escala analògica visual (les puntuacions oscil·laven entre 0 [sense símptomes] fins a 10 [símptomes greus]). També es van recollir dades sobre esdeveniments adversos amb preguntes dirigides sobre efectes secundaris habituals juntament amb text obert.</p> <p>Totes les dades de resultats de les variables es van mesurar 14 dies després de l'aleatorització.</p> <p>Resultats: Es van incloure 821 participants asimptomàtics que havien estat exposats a pacients infectats. L'edat mediana va ser de 40 anys (RIQ 33 a 50 anys), i un 51,6% van ser dones. Un 27,4% dels participants tenien malalties cròniques, essent les més freqüents la hipertensió (12,1%), i l'asma (7,6%).</p> <p>Els treballadors sanitaris representaven el 66,4% dels participants, la majoria eren metges o ajudants de metges (62,8%) i infermeres o auxiliars d'infermeria (23,5%). En el cas dels treballadors sanitaris, l'exposició era predominantment de pacients (76,7%) o de companys de feina malalts (19,6%). Un 29,8% dels participants tenien una exposició de contacte a la llar, i la majoria van senyalar que la seva exposició a contacte amb Covid-19 era el seu cònjuge o parella (46,5%) o pare (17,6%). Un 87,6% dels participants van tenir exposicions d'alt risc, i un 60,3% dels participants van informar que no portaven cap</p>

Referència	Disseny	Fàrmacs	Resum de les principals característiques dels estudis
			<p>element d'equip de protecció personal durant la seva exposició a Covid-19.</p> <p>La incidència de malaltia compatible amb Covid-19 no va diferir significativament entre els participants que van rebre HCQ (11,8%) i els que van rebre placebo (14,3%); la diferència absoluta va ser de -2,4% (IC del 95%, -7,0 a 2,2; p = 0,35). Els efectes no desitjats van ser més freqüents amb la HCQ que amb el placebo (40,1% vs. 16,8%), però no es van registrar reaccions adverses greus.</p> <p><u>Limitacions:</u> Tots els participants van ser reclutats a través de les xarxes socials i gairebé totes les dades van ser notificades pels propis participants. La medicació va ser enviada per correu postal. A causa de la manca de disponibilitat de proves diagnòstiques als Estats Units, la gran majoria dels participants no van tenir feta una prova PCR. Així 107 participants (13,0%) van desenvolupar símptomes suggestius de la malaltia Covid-19, però només es va confirmar mitjançant una prova PCR en menys del 3% dels participants. L'especificitat dels símptomes del Covid-19 informada pels participants és baixa de manera que és difícil saber quants dels participants realment tenien la malaltia. Tanmateix, es desconeix el poder predictiu d'aquesta definició de casos, particularment en les poblacions més joves. No es va poder monitorar adequadament l'adherència als tractaments i es va observar que l'adherència completa al tractament va ser menor en el grup tractat amb HCQ (75%) que en el grup control (82,6%), degut als efectes adversos, essent aquestes diferències estadísticament significatives. A més, els participants a l'assaig eren més joves (edat mitjana, 40 anys) i tenien menys malalties de base que les persones que tenen un major risc de tenir una malaltia Covid-19 més greu, de manera que no es pot assegurar que participants amb més risc puguin tenir un mateix resultat. El retard entre l'exposició a SARS-CoV-2 i el inici del tractament (≥ 3 dies en la majoria de participants) suggereix que el que s'avaluava va ser la prevenció de símptomes o progressió de Covid-19, en lloc de prevenció de la infecció SARS-CoV-2.</p>
<p>Skipper CP, Pastick KA, Engen MS, Bangdiwala AS, Abassi M, Logfren SM, et al. Hydroxychloroquine in nonhospitalized adults with early COVID-19. A randomized trial <i>Ann Intern Med</i> 2020. https://doi.org/10.7326/M20-4207 Consulta: 18/7/2020. Disponible a: https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M20-4207</p>	<p>Assaig clínic aleatoritzat (ACA) doble cec</p>	<p>HCQ vs. Placebo</p>	<p><u>Localització:</u> Estats Units i les províncies de Quebec, Manitoba i Alberta a Canadà</p> <p><u>Criteris de selecció:</u> Adults no hospitalitzats amb 4 o menys dies de símptomes i una infecció per SARS-CoV-2 confirmada per PCR o símptomes compatibles després d'una exposició d'alt risc a una persona amb PCR diagnòstica de COVID-19 durant els darrers 14 dies. L'exposició a alt risc es va definir com un contacte domiciliari o una exposició professional propera a algú amb COVID-19. Els treballadors sanitaris que tenien símptomes compatibles amb COVID i exposició a alt risc, però els seus contactes encara no tenia els resultats de PCR van ser inclosos després de la revisió dels seus símptomes per un metge de malalties infeccioses. La definició de cas COVID-19 es va fer d'acord als criteris establerts pel Consell d'Estat i del epidemiòlegs territorials dels Estats Units. Es van excloure els menors de 18 anys, els pacients hospitalitzats, els pacients amb contraindicació o al·lèrgia a la HCQ, malaltia ocular de retina, deficiència de glucosa-fosfat deshidrogenasa coneguda, malaltia renal coneguda en estadi 4, 5 o diàlisi, porfíria coneguda, pes <40 kg, ús actual de HCQ o antiarítmics com flecainida, amiodarona, digoxina, procainamida o propafenona.</p> <p><u>Tractaments:</u> 1) el grup experimental va ser tractat amb HCQ amb una pauta de 800 mg (4 comprimits) en la primera presa, després 600 mg (3 comprimits) 6 a 8 hores més tard en la segona presa, després 600 mg (3 comprimits) al dia durant 4 dies més durant un curs total de 5 dies (19 comprimits en total). Si els participants tenien molèsties gastrointestinals, se'ls va recomanar dividir la dosi diària en dues o tres dosis; 2) i el grup control va ser tractat amb placebo que eren comprimits de folat (Estat Units) o lactosa</p>

Referència	Disseny	Fàrmacs	Resum de les principals característiques dels estudis
			<p>(Canadà), amb un aspecte similar als comprimits d'HCQ, amb idèntica pauta.</p> <p><u>Variable principal:</u> El canvi de la gravetat general dels símptomes als 14 dies mesurada amb una escala analògica visual de 10 punts. Les variables secundàries van ser el canvi de la gravetat general dels símptomes als 14 dies mesurada amb una escala analògica visual de 10 punts, la incidència d'hospitalitzacions i mort, i la incidència de retirades del tractament.</p> <p><u>Resultats:</u> Es van incloure 423 pacients infectats. L'edat mediana va ser de 40 anys (RIQ 32 a 50 anys), i un 56% van ser dones. Un 57% dels pacients eren treballadors sanitaris, i un 25% contactes domiciliaris. El 72% van ser inclosos al cap d'un o dos dies de l'inici dels símptomes. Els símptomes més freqüents van ser tos (65%), fatiga (52%), i cefalea (51%). En el grup tractat amb HCQ es va observar una disminució mitjana (DE) de 2,60 punts en l'escala analògica visual de gravetat dels símptomes, i en el grup placebo de 2,33 punts (diferència relativa, 12%; absoluta, -0,27 punts; IC 95% -0,61 a 0,07 punts; p = 0,117). Als 14 dies, el 24% (49 de 201) dels participants que van rebre HCQ presentaven símptomes en comparació amb el 30% (59 de 194) que van rebre placebo (p = 0,21). Van presentar efectes adversos un 43% (92 de 212) dels participants que van rebre HCQ i un 22% (46 de 211) del que van rebre placebo (p <0,001). En el grup placebo, 10 participants van ser hospitalitzats (2 casos no relacionats amb COVID 19), i un pacient hospitalitzat va morir; i en el grup amb HCQ 4 participants van ser hospitalitzats i un pacient no hospitalitzat va morir (p = 0,29).</p> <p><u>Limitacions:</u> 1) La limitació principal de l'assaig va ser la manca de confirmació per proves de laboratori d'infecció per SARS-CoV-2 en tots els participants. Només el 58% dels participants van tenir proves SARS-CoV-2 com a conseqüència de la poca disponibilitat de proves diagnòstiques als Estats Units; 2) la variable principal que inicialment era l'hospitalització, ingrés a unitats de cures intensives i mortalitat dels pacients va ser modificada durant el desenvolupament de l'assaig, perquè abans del primer anàlisi intermedi es va observar que la taxa agregada d'hospitalització o mort era molt inferior a la estimació inicial del 10% i mantenir aquesta variable requeria un augment de la mida de la mostra fins a 6.000 participants; 3) es van observar una manca d'adherència a la pauta de tractament, ja que l'adherència va ser del 77% (157 de 203) en els participants que van rebre HCQ i del 86% (166 de 194) en els que van rebre placebo; 4) es va fer la recollida de dades a partir d'enquestes realitzades pels propis participants mitjançant un sistema d'enviament per correu electrònic als participants. Per als participants que no van respondre a les enquestes de seguiment, els investigadors van utilitzar missatges de text, correus electrònics o trucades telefòniques per determinar resultats dels mateixos o dels contactes amb tercers designats. Si això no va tenir èxit, els investigadors van cercar a internet els obituaris o altres proves d'estat vital; 5) el placebo no va impur, ja que contenia àcid fòlic en el grup de pacients tractats a Estats Units i lactosa en els pacients tractats a Canadà.</p>
<p>Mitjà O, Corbacho-Monné M, Ubals M, Tebe C, Tobias A, Ballana E, et al. Hydroxychloroquine for early treatment of adults with mild Covid-19: a randomized-controlled trial. Clin Infec Dis 2020; ciaa1009 Doi:10.1093/cid/ciaa1009</p>	<p>Assaig clínic aleatoritzat obert</p>	<p>HCQ vs. No HCQ</p>	<p><u>Localització:</u> Tres regions administratives sanitàries de Catalunya (Catalunya central, Àmbit Metropolità Nord i Barcelona Ciutat) amb una població de 4.206.440 habitants (60% de la població catalana)</p> <p><u>Criteris de selecció:</u> Els criteris d'inclusió van ser: 1) pacients adults ≥ 18 anys si presentaven símptomes lleus de Covid-19 (febre, tos aguda, falta d'alè, pèrdua olfactiva o gustativa sobtada o malaltia similar a la grip) durant menys de cinc dies abans de la inclusió; 2) no hospitalitzats; i 3) una prova de PCR positiva per a SARS-CoV-2. Els</p>

Referència	Disseny	Fàrmacs	Resum de les principals característiques dels estudis
<p>Consultat: 19/07/2020</p> <p>Disponible a:</p> <p>https://academic.oup.com/cid/article/doi/10.1093/cid/ciaa1009/5872589</p>			<p>pacients van ser exclosos si tenien una malaltia COVID-19 moderada o greu, qualsevol condició que pogués impedir seguir els procediments d'estudi, al·lèrgia coneguda o hipersensibilitat als fàrmacs d'estudi, malaltia ocular de retina, malalties hepàtiques i renals greus, antecedents d'arrítmia cardíaca, prolongació de QT coneguda o altres malalties que es podrien agreujar mitjançant el tractament d'estudi (per exemple, psoriasi), altres tractaments actius contraindicats per ser administrats conjuntament amb el fàrmac d'estudi o infecció pel VIH coneguda.</p> <p>Tractaments: 1) el grup experimental va ser tractat amb HCQ a dosi de 800 mg el primer dia, seguit de 400 mg un cop al dia durant sis dies; 2) el grup control sense cap tractament a part de l'atenció habitual.</p> <p>Variable principal: La reducció de la càrrega d'ARN viral als dies 3 i 7 després de l'inici del tractament. Les variables secundàries van ser la progressió clínica mesurada amb una versió simplificada de l'escala de progressió de l'OMS (1, no hospitalització; 2, hospitalització, amb necessitats d'oxigen suplementari; 3, hospitalització amb necessitats de ventilació mecànica invasiva; 4, mort) i el temps des de l'aleatorització fins a la resolució completa dels símptomes dins del període de seguiment de 28 dies.</p> <p>Resultats: Es van incloure 353 pacients infectats, dels que 136 van ser assignats al grup tractat amb HCQ i 157 al grup control. L'edat mitjana dels pacients va ser de 41,6 anys (SD 12,6) i 201 (68,6%) eren dones. La mitjana de temps des de l'inici dels símptomes fins a la inclusió a l'aleatorització va ser de 3 dies (IQR 2-4). El 53,2% dels pacients (156 de 293) van patir malalties cròniques. La febre, la tos i la pèrdua olfactiva sobtada van ser els símptomes més habituals. La majoria dels pacients eren treballadors sanitaris (87%). No es van observar diferències significatives en la reducció mitjana de la càrrega viral al dia 3 (-1,41 vs. -1,41 log₁₀ copies/mL en el grup control i en el grup intervenció, respectivament; diferència 0,01; IC 95% -0,28 a 0,29) o al dia 7 (-3,37 vs. -3,44; diferència -0,07; IC 95% -0,44 a 0,29). No es va observar una reducció del risc d'hospitalització (7,1% en el grup control i 5,9% en el grup HCQ; RR 0,75; IC 95% 0,32 a 1,77) ni va escurçar el temps per a la resolució completa dels símptomes (12 dies en el grup control vs. 10 dies en el grup HCQ; p = 0,38). En el grup control van presentar almenys un efecte advers un 8,7% dels pacients i en el grup intervenció un 72% durant els 28 dies de seguiment. Els efectes adversos més freqüents relacionats amb el tractament entre els participants que van rebre HCQ van ser els gastrointestinals (diarrea, nàusees i dolor abdominal) i els trastorns neurològics (somnolència, mal de cap i gust metàl·lic).</p> <p>Limitacions: 1) L'assaig no va ser emmascarat; 2) les avaluacions clíniques del dia 7 no estaven programades inicialment i, per tant, el nombre de pacients analitzats per positivitat viral en aquest moment va ser menor en comparació amb el dia 3. L'OMS ha recomanat una mesura de càrrega viral en els assajos clínics de Covid-19, però no va establir el temps òptim per a la mesura ni el llindar mínim per a una reducció significativa entre els braços. S'ha recomanat que el temps per a l'avaluació de la reducció de la càrrega viral sigui prou llarg per identificar una disminució rellevant –de manera ideal, a partir dels 7 dies i posteriorment– i que el llindar de reducció significatiu s'estableixi en una disminució de 0,5 log₁₀ o superior; 3) inicialment es va escollir una pauta combinada d'HCQ amb l'inhibidor de la proteasa del VIH darunavir cobicistat (DRVc), atès que a partir de dades moleculars es suggeria que el DRVc podria tenir efecte terapèutic en el SARS-CoV-2 i el millor perfil de seguretat en comparació amb altres inhibidors de la</p>

Referència	Disseny	Fàrmacs	Resum de les principals característiques dels estudis
<p>RECOVERY Collaborative Group. Effect of hydroxychloroquine in hospitalized patients with COVID-19: Preliminary results from a multi-centre, randomized, controlled trial. medRxiv Preprint</p> <p>Doi:https://doi.org/10.1101/2020.07.15.20151852.</p> <p>Consulta: 19/07/2020</p> <p>Disponible a:</p> <p>https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.07.15.20151852v1</p>	<p>Assaig clínic aleatoritzat obert</p>	<p>HCQ vs. Tractament estàndard</p>	<p>proteasa del VIH. Tot i això, posteriorment els resultats in vitro suggerien que DRVc no mostrava cap activitat antiviral després de l'inici de l'estudi, i es prendre la decisió d'abandonar DRVc. L'administració simultània de DRV en alguns participants pot haver augmentat lleugerament els nivells plasmàtics de HCQ, amb la qual cosa es va produir un augment de l'efecte HCQ perquè el DRVc és un debíl inhibidor de l'enzim CYP2D6 que metabolitza HCQ; 4) Finalment, la naturalesa regional de l'assaig i el gran número de treballadors sanitaris (> 80%) pot limitar la generalització dels resultats a altres territoris i grups de pacients.</p> <p><u>Localització:</u> 176 centres del NHS al Regne Unit</p> <p><u>Criteris de selecció dels pacients:</u> 1) Pacients hospitalitzats; 2) amb infecció per SARS-CoV-2 (ja sigui per sospita clínica o per prova de laboratori confirmatòria); 3) sense cap antecedent mèdic que segons el criteri mèdic pogués posar en risc al pacient si participés en l'assaig. Inicialment, es van incloure a pacients ≥ 18 anys, però el límit d'edat es va eliminar a partir del 9 de maig de 2020. Es van excloure els pacients amb interval de QTc prolongat i la coadministració amb medicaments que allarguen l'interval QT no va ser una contraindicació absoluta, però es va aconsellar als clínics que revisessin l'interval QT realitzant un electrocardiograma.</p> <p><u>Tractaments:</u> 1) HCQ a una dosi de càrrega inicial de 800 mg seguida d'un altra dosi de 800 mg a les 6 hores, i després dosi de 400 mg cada 12 hores durant els següents 9 dies; 2) Tractament estàndard</p> <p><u>Variable principal:</u> La mortalitat per totes les causes en el període de 28 dies posteriors a l'aleatorització, i posteriorment als 6 mesos. Les variables secundàries van ser el temps fins a l'alta hospitalària, i en el subgrup de pacients que en el moment de l'assignació dels tractament no estaven amb ventilació mecànica invasiva, la necessitat posterior de ventilació mecànica invasiva (inclosa l'oxigenació de la membrana extra-corporal) o la mort. Altres variables secundàries també van ser les causes específiques de mortalitat, l'ús d'hemodiàlisi o hemofiltració, arrítmia cardíaca i la durada de la ventilació.</p> <p><u>Resultats:</u> Es van seleccionar 7.513 pacients (2.797 pacients van ser assignats a rebre altres tractaments actius de l'assaig RECOVERY), i es van incloure 4.716 pacients dels que 1.561 van ser assignats a rebre HCQ i 3.155 el tractament estàndard. L'edat mitjana (DE) dels pacients va ser 63,5 (15,3), dels que un 62% van ser homes, un 57% van presentar alguna comorbiditat (diabetis 27%, malalties cardíques 26%, malaltia pulmonar obstructiva crònica 22%). En el moment de l'aleatorització un 60% rebien oxigen suplementari, un 17% estaven amb ventilació mecànica, i un 24% no rebien oxigen.</p> <p>Un total de 418 (26,8%) pacients del grup HCQ i 788 (25%) pacients que van rebre l'atenció habitual van morir als 28 dies (RR 1,09; IC 95% 0,96 a 1,23; p = 0,18). Es van observar resultats consistents en tots els subgrups de pacients especificats prèviament (edat, sexe, suport respiratori, dies des de l'inici dels símptomes, i risc pronòstic de mortalitat). Els pacients assignats a HCQ van tenir una menor probabilitat de ser donats d'alta als 28 dies (60,3% vs. 62,8%; RR 0,92; IC 95% 0,85 a 0,99) i en el subgrup dels pacients que no estaven amb ventilació mecànica en el moment de l'aleatorització van tenir una major probabilitat d'assolir la variable composta de ventilació mecànica o mort (29,8% vs. 26,5%; RR 1,12; IC 95% 1,01-1,25). Van presentar arrítmies cardíques majors un 8,2% dels pacients del grup HCQ i un 6,7% dels pacients del grup control</p>

Referència	Disseny	Fàrmacs	Resum de les principals característiques dels estudis
			<p><u>Limitacions:</u> 1) L'assaig va ser obert sense emmascarament amb potencials biaixos no controlats; 2) un criteri de selecció dels pacients va ser la decisió dels metges amb possibles biaixos de selecció (3.199 pacients es van excloure de la selecció dels pacients a incloure a l'assaig perquè segons el criteri mèdic no es van considerar adequats per ser aleatoritzats a rebre un tractament amb HCQ sense descripció dels motius de no selecció dels pacients); 3) es va fer una anàlisi de subgrups segons edat, sexe, suport d'oxigen i ventilació, dies des de l'inici de la simptomatologia però no es va fer una aleatorització estratificada d'acord a aquests subgrups; 4) no es van especificar les causes de mortalitat ni de les complicacions o altres efectes adversos no cardíacs; 5) la mortalitat del grup control va ser alta i superior a l'observada en centres del nostre entorn; 8) el grup de pacients ingressats sense necessitat d'oxigen (al voltant d'un 24% dels pacients) és molt superior al dels pacients hospitalitzats en els centres del nostre entorn; 9) no es va avaluar la càrrega viral ni la determinació de paràmetres analítics, fisiològics o electrocardiogràfics.</p>
<p>Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, Azevedo LCP, Veiga VC, Avezum A et al. Hydroxychloroquine with o without azithromycin in mild-to-moderate Covid-19. N Engl J Med 2020 Doi:10.1056/NEJMoa2019014 Disponible a: https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2019014?articleTools=true</p>	<p>Assaig clínic aleatoritzat obert</p>	<p>HCQ + tractament estàndard vs. HCQ + AZI + tractament estàndard vs. Tractament estàndard</p>	<p><u>Localització:</u> 55 hospitals a Brasil</p> <p><u>Criteris de selecció dels pacients:</u> Els criteris d'inclusió van ser 1) pacients ≥ 18 anys hospitalitzats amb malaltia de Covid-19 sospitosa o confirmada; 2) amb 14 o menys dies des de l'aparició dels símptomes; Els criteris d'exclusió van ser: 1) no rebre oxigen suplementari o un màxim de 4 litres per minut d'oxigen suplementari; 2) l'ús previ de hidroxicloroquina, cloroquina, azitromicina o qualsevol altre macròlid durant més de 24 hores abans de l'aleatorització (i des de l'aparició dels símptomes); 3) i antecedents de taquicàrdia ventricular severa o un interval QT corregit (QTc) d'almenys 480 milisegons</p> <p><u>Tractaments:</u> 1) Tractament estàndard més HCQ dosi de 400 mg dos cops al dia durant 7 dies; 2) tractament estàndard més HCQ dosi de 400 mg dos cops al dia més AZI dosis de 500 mg una vegada al dia durant 7 dies; 3) tractament estàndard.</p> <p><u>Variable principal:</u> L'estat clínic als 15 dies segons la puntuació d'una escala ordinal de set nivells (puntuació d'1 no hospitalitzats sense limitacions en les activitats; 2, no hospitalitzats però amb limitacions en les activitats; 3, hospitalitzat i no reben oxigen suplementari; 4, hospitalitzats i reben oxigen suplementari; 5, hospitalitzats i reben suplementació d'oxigen administrada per una cànula nasal de gran flux o ventilació no invasiva; 6, hospitalitzats i rebent ventilació mecànica; i 7, mort).</p> <p>Les variables secundàries van ser l'estat clínic als 7 dies, intubació als 15 dies; recepció d'oxigen suplementari administrat per una cànula nasal d'alt flux o ventilació no invasiva als 15 dies; durada de l'estada hospitalària; mort a l'hospital; complicacions tromboembòliques; lesions renals agudes; i el nombre de dies de supervivència i lliures de suport respiratori fins als 15 dies, i la seguretat dels tractaments.</p> <p><u>Resultats:</u> Es van seleccionar 665 pacients (221 tractats amb HCQ, 217 tractats amb HCQ i AZI, i 227 del grup control) L'edat mitjana (DE) dels pacients va ser de 50 anys, un 58% van ser homes, un 38% tenien hipertensió, un 19% diabetis i un 15,5% eren obesos. La mediana (RIQ) de temps des de l'inici dels símptomes va ser de 7 (5-9) dies. En el moment de l'aleatorització un 86% estaven a urgències o en les sales d'hospitalització i un 14% a unitats de cures intensives</p> <p>En comparació amb els tractament no es va observar milloria clínica als 15 dies en</p>

Referència	Disseny	Fàrmacs	Resum de les principals característiques dels estudis
			<p>l'escala en el grup tractat amb HCQ (OR 1,21; IC 95%, 0,69 a 2,11; p= 1) ni en el grup tractat amb HCQ i AZI (OR 0,99; IC 95%, 0,57 a 1,73; p=1). Van ser intubats un 7,5% dels pacients del grup HCQ, un 11% del grup HCQ i AZI, i un 6,9% del grup control. La mortalitat va ser d'un 4,4% en els pacients del grup HCQ, d'un 2,9% en els del grup HCQ i AZI i d'un 3,5% en el grup control. Tampoc es van observar diferències en la resta de variables secundàries. Es van notificar més esdeveniments adversos en pacients que van rebre HCQ més AZI (39,3%) o HCQ (33,7%) que en aquells del grup control (22,6%). La prolongació de l'interval QT corregit i l'elevació dels nivells d'enzims hepàtics van ser més freqüents en els pacients dels grups HCQ, i HCQ amb AZI que en aquells que no rebien cap agent.</p> <p><u>Limitacions:</u> 1) L'assaig va ser obert sense emmascarament amb potencials biaixos no controlats; 2) es van produir desviacions del protocol; 3) l'ús d'HCQ més AZI es va generalitzar entre els pacients hospitalitzats amb Covid-19 als hospitals participants. L'assignació de pacients sense ús previ d'aquests medicaments va ser difícil, per la qual cosa es va decidir incloure els pacients sempre que el seu ús anterior des de l'aparició dels símptomes es limités a 24 hores. Finalment, tot i que el temps mitjà des de l'aparició dels símptomes fins a l'aleatorització va ser de 7 dies, es van incloure pacients fins a 14 dies després de l'inici dels símptomes.</p>

2.2 Tractament amb lopinavir/ritonavir (L/R)

Referència	Disseny	Fàrmacs	Resum de les principals característiques dels estudis
<p>Cao B, Wang Y, Wen D, <i>et al.</i> A trial of Lopinavir-Ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. N Engl J Med. 2020. doi:10.1056/NEJMoa2001282</p> <p>Disponible a: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2001282</p>	<p>Assaig clínic aleatoritzat (ACA) sense emmascarament</p>	<p>L/R + tractament convencional vs. Tractament convencional</p>	<p>Localització: Un centre a la Xina (Jin Yin-Tan Hospital de Wuhan a Hubei).</p> <p>Criteris de selecció: Pacients d'edat ≥ 18 anys amb diagnòstic de COVID-19 (PCR), pneumònia confirmada per imatge radiològica, $\text{SaO}_2 \leq 94\%$ respirant aire ambient o $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ mg Hg. Es van excloure pacients amb hepatopatia greu, HIV, embarassades i lactants.</p> <p>Tractament: L/R a dosi diària de 400/100 mg 2 cops al dia durant 14 dies amb l'estàndard d'atenció en un grup i l'estàndard d'atenció (oxigenoteràpia, ventilació invasiva i no invasiva, antibiòtics, vasopressors, teràpia, hemodiàlisi i oxigenoteràpia de membrana extracorpòria) en l'altre grup.</p> <p>Variable principal: El temps fins a la millora clínica (definit com el temps des de l'aleatorització fins a una millora de dos punts en una escala ordinal de 7 categories) o fins a l'alta hospitalària, i escollir el que passi primer.</p> <p>Resultats: Es van incloure 199 pacients amb una edat mitjana de 58 anys (60% homes), dels que un 60% van ser homes i no es van observar diferències en la mediana de temps fins a la millora clínica o alta hospitalària entre el grup tractat amb L/R respecte al grup control (mediana de 16 dies en els dos grups; HR: 1,31; IC 95%: 0,95 a 1,85; P = 0,09), ni en les variables secundàries com la mortalitat als 28 dies (19,2% vs. 25%; diferència 5,8% IC 95%: -17,3% a 5,7%), ni la proporció de pacients a qui es va detectar RNA viral en diferents períodes de temps.</p> <p>Limitacions: El poder estadístic va ser del 80% i el càlcul de mida de mostra de 160 pacients, però es va interrompre abans d'assolir el nombre de pacients quan va aparèixer un assaig amb un altre antiviral (remdesivir). La dosi administrada correspon amb la utilitzada en pacients amb VIH, assoleix nivells semblants a la CE50 <i>in vitro</i>. L'inici del tractament va ser tardà respecte a l'inici de la malaltia (13 dies de mitjana), amb imatges radiològiques que mostraven infiltracions relacionades amb pneumònia greu.</p>
<p>Deng L, Li C, Zeng Q, <i>et al.</i> Arbidol combined with LPV/r versus LPV/r alone against Corona Virus Disease 2019: A retrospective cohort study [published online ahead of print, 2020 Mar 11]. J Infect. 2020;S0163-4453(20)30113-4. doi:10.1016/j.jinf.2020.03.002.</p> <p>Disponible a: https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(20)30113-4/pdf</p>	<p>Cohort retrospectiva</p>	<p>L/R + arbidol (umifenovir) vs. L/R</p>	<p>Localització: Un centre a la Xina (Fifth Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University de Zhuhai a la província de Guangdong).</p> <p>Criteris de selecció: Pacients adults amb diagnòstic de SARS-CoV-2 i pneumònia, però sense necessitat de ventilació invasiva o no invasiva.</p> <p>Tractaments: Els pacients van rebre L/R a dosis de 400 mg/100 mg 2 cops al dia (N = 17) o L/R combinat amb umifenovir a dosi de 200 mg cada 8 hores (N = 16) fins que la càrrega viral fos negativa (5 a 21 dies).</p> <p>Variables principals: Càrrega viral negativa als 7 i 14 dies després d'iniciar el tractament i evolució de la pneumònia als 7 dies d'iniciar el tractament.</p> <p>Resultats: Es van incloure 33 pacients amb una edat mitjana 44,5 anys (52% homes) que presentaven característiques basals ben balancejades, excepte la utilització de corticoesteroides que va ser superior al grup L/R en monoteràpia. La proporció de pacients amb detecció viral negativa als 7 i 14 dies en el grup amb la combinació va</p>

Referència	Disseny	Fàrmacs	Resum de les principals característiques dels estudis
			<p>ser de 75% i 94% enfront de 35% i 53% en el grup monoteràpia, respectivament. No obstant això, es va detectar presència viral en femtes en 3 pacients del grup monoteràpia i a 1 pacient del grup combinació. El percentatge de pacients que va presentar una millora de la imatge pulmonar al 7è dia de tractament va ser de 69% al grup combinació i de 29% al grup monoteràpia.</p> <p><u>Limitacions:</u> Disseny no aleatoritzat i retrospectiu, un únic centre, baix nombre de pacients inclosos i la diferència en el tractament amb corticoesteroides entre els dos grups.</p>
<p>Ye XT, Luo YL, Xia SC, <i>et al.</i> Clinical efficacy of lopinavir/ritonavir in the treatment of Coronavirus disease 2019. <i>Eur Rev Med Pharmacol Sci.</i> 2020;24(6):3390–3396. doi:10.26355/eurrev_202003_20706.</p> <p>Disponible a: https://www.europeanreview.org/wp/wp-content/uploads/3390-3396.pdf</p>	Cohort retrospectiva	<p>L/R + teràpia convencional vs. Teràpia convencional</p> <p>Teràpia convencional: arbidol (umifenovir), interferó, antibiòtics, etc.</p>	<p><u>Localització:</u> Un centre a la Xina (Rui'an People's Hospital).</p> <p><u>Criteris de selecció:</u> Pacients hospitalitzats diagnosticats de COVID-19 (PCR).</p> <p><u>Tractaments:</u> Els pacients es van dividir en dos grups L/R a dosi diària de 400 mg/200 mg amb teràpia convencional (N = 42), o bé només teràpia convencional (N = 5).</p> <p><u>Variable principal:</u> No especificada. Es va avaluar la febre i els paràmetres bioquímics de l'anàlisi de sang.</p> <p><u>Resultats:</u> Es van incloure 47 pacients d'edats entre 5 i 68 anys (22 homes i 25 dones) hospitalitzats amb diagnòstic de SARS-CoV-2 i que, malgrat les diferències en edat, comorbiditats i afectació pulmonar, presenten una situació clínica de baix risc. No es van detectar diferències significatives en els dies de febre, però sí en els dies necessaris per assolir una càrrega viral negativa, que van ser de $7,8 \pm 3,09$ dies en el grup L/R i teràpia convencional i de $12 \pm 0,82$ dies en el grup control de teràpia convencional. Els resultats també semblen indicar una major proporció de pacients amb valors anormals de proteïna C reactiva, recompte de limfòcits i plaquetes al grup control que al grup intervenció després de 3 dies de tractament.</p> <p><u>Limitacions:</u> Disseny de l'estudi no aleatoritzat, baix nombre de pacients en general i al grup control específicament, diferències en les característiques basals, la manca de dades rellevants en alguns pacients i desenvolupat en un únic centre, entre d'altres.</p>
<p>Zhu Z, Lu Z, Xu T, Cheng C, Yang G, Zha T, <i>et al.</i> Arbidol monotherapy is superior to lopinavir/ritonavir in treating COVID-19. <i>J Infection</i> 2020 Apr 10 pii:S0163-4453 (20) 30188-2. Doi:10.1016/j.jinfec.2020.02</p> <p>Disponible a: https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(20)30188-2/pdf</p>	Cohorts retrospectives	<p>L/R + teràpia estàndard vs. Arbidol (umifenovir) + teràpia estàndard</p>	<p><u>Localització:</u> 2 centres a la Xina (Third People's Hospital of Changzhou, The Second People's Hospital of Wuhu).</p> <p><u>Criteris de selecció:</u> Pacients diagnosticats de COVID-19 (confirmació amb prova RT-PCR) i amb pneumònia.</p> <p><u>Tractaments:</u> Es van comparar: 1) L/R a dosi de 400 mg/100 mg 2 vegades al dia durant una setmana; 2) i arbidol (umifenovir) a dosi de 0,2 g 3 vegades al dia (durada no especificada). Tots els pacients van rebre teràpia estàndard amb oxigen i interferó α-2b a dosi de 5 milions d'unitats 2 vegades al dia.</p> <p><u>Variable principal:</u> No especificada. Es va avaluar la càrrega viral, el temps fins que la càrrega viral va ser negativa, i la presència de febre i aparició de pneumònia</p> <p><u>Resultats:</u> Es van incloure 50 pacients (34 van rebre L/R i 16 arbidol). L'edat mitjana dels pacients tractats amb L/R va ser de 40 anys (59% homes), i la dels tractats amb arbidol de 26,5 anys (37,5% homes). El dia 14 després de l'ingrés, no es va detectar càrrega vírica en cap pacient del grup tractat amb arbidol, i es va detectar en 15 pacients (44%) tractats amb L/R. Els pacients del grup d'arbidol van tenir una durada inferior del test d'ARN positiu en comparació amb els del grup L/R (9,5 i 11,5 dies, respectivament). No hi va haver cap diferència en la durada de la febre entre els dos grups. Cap dels pacients va desenvolupar</p>

Referència	Disseny	Fàrmacs	Resum de les principals característiques dels estudis
<p>Cai Q, Yang M, Liu D, Chen J, Shu D, Xia J, et al. Experimental treatment with favipiravir for COVID-19: An open-label control study. <i>Engineering</i> 2020 doi.org/10.1016/j.eng.2020.03.007 Disponible a: https://doi.org/10.1016/j.eng.2020.03.007</p>	<p>Cohorts prospectives</p>	<p>L/R + teràpia convencional vs. Favipiravir + teràpia convencional</p>	<p>una pneumònia greu o ARDS.</p> <p>Limitacions: El tractament no es va assignar de forma aleatòria, les característiques dels pacients van ser diferents entre els dos grups, el nombre de pacients va ser reduït, i les dades pronòstiques potencialment importants no es van poder equilibrar en el model <i>propensity score</i>, i el nombre de pacients tractats amb HCQ als centres va estar desequilibrat (alguns centres van tractar a tots els pacients amb HCQ, mentre que d'altres no).</p> <p>Localització: 1 centre a Xina (The Third People's Hospital of Shenzhen).</p> <p>Criteris de selecció: Es van incloure pacients de 16-75 anys, amb mostres de nasofaringe positives per al SARS-CoV-2 (RT-PCR); amb una durada des de l'inici de la malaltia inferior a 7 dies. Els criteris d'exclusió van ser una clínica greu (que complia un dels criteris següents: ritme respiratori en repòs superior a 30 per minut, saturació d'oxigen per sota del 93%, índex d'oxigenació [OI] <300 mmHg [1 mmHg = 133,3 Pa], insuficiència respiratòria, xoc i/o fallada combinada d'altres òrgans que requerissin control i tractament de la UCI); malalties cròniques hepàtiques o renals; antecedents de reaccions al·lèrgiques als medicaments de l'estudi; embaràs o lactància.</p> <p>Tractaments: Es van comparar: 1) favipiravir (FVP) per via oral a una dosi de 1.600 mg 2 cops al dia el dia 1 i 600 mg 2 cops al dia els dies 2 a 14, i 2) L/R per via oral a una dosi de 400/100 mg 2 cops al dia. Tant FPV com L/R es van continuar fins que es va confirmar l'absència de càrrega viral o fins després de 14 dies. A més, tots els participants van rebre IFN-α1b 60 mg 2 vegades al dia per inhalació d'aerosols. La teràpia estàndard incloïa la inhalació d'oxigen, rehidratació oral o intravenosa, correcció d'electròlits, antipirètics, analgèsics i medicaments antiemètics.</p> <p>Variable principal: No especificada. Es va avaluar la càrrega viral, el temps fins que la càrrega viral va ser negativa, la millora de les imatges de la tomografia toràcica (TC) als 4, 9 i 14 dies després de l'inici del tractament avaluades per dos radiògrafs que desconeixien el tractament. Les imatges de TC es van classificar en una escala de tres punts: 1 com a atenuació normal, 2 de vidre esmerilat i 3 com a consolidació. A cada zona pulmonar –amb un total de 6 zones pulmonars a cada pacient– se li assignava una puntuació a l'escala següent, segons la distribució del parènquima pulmonar afectat, mitjançant un mètode modificat a partir d'un protocol: 0 com a normal; 1 com a 25% anormalitat; 2 com a 25-50% anormalitat; 3 com a 50-75% anormalitat, i 4 com a 75% anormalitat. L'escala de 4 punts de la distribució del parènquima pulmonar es va multiplicar per l'escala radiològica descrita anteriorment. Es van afegir punts de totes les zones per obtenir una puntuació total acumulada, amb un valor que oscil·la entre 0 i 72. Es va definir com un canvi de "millora" si la puntuació acumulada total era inferior a la que hi havia abans d'iniciar la medicació; com un canvi de "pitjor" si la puntuació era superior, i una absència de canvi o "constant" si la puntuació era igual que abans del tractament.</p> <p>Resultats: Es van incloure 80 pacients (45 van rebre L/R i 35 FVP). L'edat mitjana dels pacients tractats amb L/R va ser de 49 anys (47% homes), i la dels tractats amb FVP de 43 anys (40% homes). La mediana del temps de l'aclariment viral va ser menor en el grup tractat amb FPV (4 dies IQR 2,5–9) que en el tractat amb L/R (11 dies IQR 8-13)(p <0,001). El grup tractat amb FPV també va mostrar un major percentatge de pacients amb una millora significativa en la imatge de tòrax (91,4%) en comparació amb el grup de tractats amb L/R (62,2%)(p = 0,004). Després de l'ajust per a possibles factors de confusió, el grup tractat amb FPV també va mostrar una taxa de millora significativament més elevada. A l'anàlisi de regressió de Cox, FPV es va associar amb un aclariment viral més ràpid. També, es van observar menys efectes adversos en el grup tractat amb FVP</p>

Referència	Disseny	Fàrmacs	Resum de les principals característiques dels estudis
			(11,43%) que en el tractat amb L/R (55,6%)(p <0,001). <u>Limitacions:</u> Disseny sense una assignació aleatòria dels pacients en els dos grups.
Hung IF, Lung KC, Tso EY, Liu R, Chung TW, Chu MY, et al. Triple combination of interferón beta-1b, lopinavir-ritonavir, and rivabirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet 2020 https://doi.org/10.1016/S0140-6737(20)31042-4 Consulta: 15 maig 2020 Disponible a: https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(20)31042-4.pdf	Assaig clínic aleatoritzat sense emmascarament	L/R + R + INF vs. L/R	<u>Localització:</u> 6 centres de Hong Kong a la Xina. <u>Criteris de selecció:</u> Es van incloure pacients \geq 18 anys, amb confirmació de COVID-19 (RT-PCR), una puntuació en l'escala nacional d'alerta precoç 2 (NEWS2) d'almenys 1 i una durada dels símptomes de 14 dies o menys dies. <u>Tractaments:</u> Es van comparar: 1) un grup de pacients que van rebre un tractament combinat durant 14 dies de L/R oral (400 mg/100 mg) cada 12 hores (per via nasogàstrica en pacients intubats), ribavirina (R) 400 mg cada 12 hores i interferó beta-1b (IFN) en injecció subcutània des d'una a tres dosis (8 milions UI) en dies alterns depenent del dia de l'inici del fàrmac (si s'inicia el dia 1-2; des de l'aparició dels símptomes, el pacient va rebre les tres dosis d'interferó beta-1b; si es va començar el dia 3 a 4, el pacient va rebre dues dosis; si es va iniciar el dia 5-6, el pacient va rebre una dosi). Per als pacients reclutats i tractats entre els dies 7 i 14, es va ometre la injecció d'interferó beta-1b per evitar els seus efectes proinflamatoris; 2) i un grup de pacients assignats al grup control que només van rebre L/R oral (400 mg/100 mg) cada 12 hores durant 14 dies. Per a pacients que tenien QTc prolongat inferior a 480 ms, bloqueig cardíac de primer grau o de branca, o bradicàrdia prèvia a l'examen ECG, i els que van desenvolupar un augment d'alanina-transaminasa (ALT) tres vegades per sobre del límit superior de la normalitat el tractament amb L/R es va reduir a una vegada al dia. El tractament amb L/R es va aturar si els nivells d'ALT eren sis vegades per sobre del límit superior de la normalitat. La mediana de temps (RIQ) des de l'inici dels símptomes fins a l'inici del tractament va ser de 5 dies (4-7) en el grup amb tractament combinat i de 4 dies (3-8) en el grup control. <u>Variable principal:</u> El temps fins que el SARS-CoV-2 no va ser detectable per RT-PCR en les mostres de nasofaringe. Les variables secundàries van ser el temps fins a la resolució de símptomes aconseguint una puntuació en l'escala nacional d'alerta precoç 2 (NEWS2) de 0, el temps fins a assolir una puntuació de 0 en l'escala SOFA, la mortalitat als 30 dies, la durada de l'estada a l'hospital, els canvis diaris de la càrrega viral durant els 7 primers dies i freqüència i durada dels esdeveniments adversos <u>Resultats:</u> Es van incloure 127 pacients (86 en el grup del tractament combinat i 41 en grup control de la monoteràpia). L'edat mediana (RIQ) dels pacients va ser de 52 anys (32-62), i 68 (54%) eren homes. La mediana (RIQ) de temps d'inici dels símptomes fins a l'ingrés a l'hospital va ser de 5 dies (3-7). El tractament combinat es va associar amb una reducció significativa de la durada mediana (RIQ) de temps fins que el SARS-CoV-2 no va ser detectable, que va ser de 7 dies (5-11) respecte a la durada mediana del grup control que va ser de 12 dies (8-15) amb una HR de 4,37 (IC 95% 1,86-10,24). El tractament combinat també es va associar amb una disminució del temps fins a la millora dels símptomes que va ser de 4 dies (RIQ 3-8) vs. 8 dies (7-9) en el grup control amb una HR de 3,92 [IC 95% 1,66-9,23], de la mediana de temps fins a assolir una puntuació de 0 en l'escala SOFA que va ser de 3 dies (1-8) vs. 8 (6,5-9) en el grup control amb un HR 1,89 (1,03-3,49), i de

Referència	Disseny	Fàrmacs	Resum de les principals característiques dels estudis
			<p>la mediana durada de l'estada hospitalària que va ser de 9 dies (7-13) vs. 14,5 dies (9,3-16) en el grup control amb una HR de 2,72 [1,2-6,13]). Aquesta diferència significativa es va mantenir en una anàlisi <i>post hoc</i> de subgrups en el subgrup de pacients que van iniciar el tractament en un període menor de 7 dies des de l'aparició dels símptomes (52 pacients en el grup de la triple teràpia i 24 en el grup control), però no en el subgrup de pacients que van iniciar el tractament més tard de 7 dies des de l'aparició de símptomes (34 pacients del grup combinat, que només van rebre L/R i R i 17 en el grup control). No es van observar diferències en la mortalitat als 30 dies (tots els pacients dels 2 grups estaven vius), ni en l'oxigenoteràpia o necessitat de ventilació no invasiva. La càrrega vírica va ser significativament menor en el grup de la triple teràpia que en el grup control del dia 1 fins al dia 7 després del tractament.</p> <p>Van presentar esdeveniments adversos un 48% (41 de 86) dels pacients tractats amb triple teràpia i un 49% (20 de 41) dels pacients del grup control. Els més freqüents van ser la diarrea (41%), febre (38%), nàusees (34%) i augment de l'alanina-transaminasa (14%), i aquests efectes es van resoldre majoritàriament en els 3 dies posteriors a l'inici del tractament. Quatre (3%) pacients van presentar bradicàrdia sinusal. No hi va haver diferències en la incidència de cap dels esdeveniments adversos entre els grups de tractament. No es van registrar esdeveniments adversos greus en el grup amb la combinació. Un pacient del grup de control va interrompre el tractament degut a un augment dels enzims hepàtics 6 vegades per sobre del límit superior de la normalitat després d'1 setmana de tractament.</p> <p><u>Limitacions:</u> El disseny va ser sense emmascarament. El grup amb el tractament combinat no va fer el mateix tractament condicionat pel temps des de l'inici dels símptomes (52 pacients van rebre una triple teràpia amb L/R, R i IFN i 34 doble amb L/R i R) i, per tant, és difícil establir l'atribució de l'eficàcia a la combinació dels tres fàrmacs o només a IFN. D'altra banda, es va incloure una població amb una malaltia lleu o moderada i no es poden generalitzar els resultats a una població amb una malaltia més greu.</p>

2.3 Tractament amb remdesivir (R)

Referència	Disseny	Fàrmacs	Resum principals característiques dels estudis
<p>Grein J, Ohmagari N, Shin D, <i>et al.</i> Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. N Engl J Med. 2020;10.1056/NEJMoa2007016. doi:10.1056/NEJMoa2007016</p> <p>Disponible a: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2007016</p>	<p>Cohort retrospectiva, programa ús compassiu</p>	<p>Remdesivir</p>	<p>Localització: Centres d'Estats Units, Japó, Europa i Canadà.</p> <p>Criteris de selecció dels pacients: Pacients hospitalitzats amb una infecció per SARS-CoV-2 confirmada per prova de reacció en cadena de la polimerasa (PCR) i una saturació d'oxigen del 94% o menys mentre el pacient respirava aire ambient o necessitava suport per a l'oxigen. A més, es va requerir que els pacients tinguessin un aclariment de creatinina superior als 30 ml per minut i els nivells sèrics d'alanina-aminotransferasa (ALT) i aspartat-aminotransferasa (AST) menys de cinc vegades el límit superior del rang normal.</p> <p>Tractaments: 10 dies de tractament amb remdesivir, una dosi de càrrega per via intravenosa de 200 mg el dia 1, seguit de 100 mg diaris durant els següents 9 dies.</p> <p>Variable principal: No especificada. Les variables avaluades van ser canvis en els requeriments d'oxigen (aire ambient, oxigen de baix flux, oxigen nasal de gran flux, ventilació de pressió positiva no invasiva [NIPPV], ventilació mecànica invasiva i oxigenació de membrana extracorpòria [ECMO]), alta hospitalària i esdeveniments adversos, inclosos els que van motivar interrompre el tractament, els esdeveniments adversos greus i la mort. A més, també es avaluar la proporció de pacients amb millora clínica, definida com l'alta hospitalària, una disminució d'almenys 2 punts respecte al període basal en una escala ordinal modificada (segons el que recomana el Grup de R + D de l'OMS), o tots dos. L'escala de 6 punts consta de les categories següents: 1, pacient no hospitalitzat; 2, pacient hospitalitzat, que no necessita oxigen suplementari; 3, pacient hospitalitzat, que requereix oxigen suplementari; 4, pacient hospitalitzat, que requereixen oxigenoteràpia de flux elevat nasal, ventilació mecànica no invasiva o ambdues coses; 5, pacient hospitalitzat, que necessita ventilació mecànica invasiva, ECMO, o ambdues; 6, pacient mort.</p> <p>Resultats: Dels 61 pacients que van rebre almenys una dosi de remdesivir, no es van poder analitzar dades de 8 (inclosos 7 pacients sense dades posttractament i 1 amb un error de dosificació). Dels 53 pacients que es van analitzar les dades, 22 van ser als Estats Units, 22 a Europa o Canadà i 9 al Japó. A l'inici del tractament, 30 pacients (57%) van rebre ventilació mecànica i 4 (8%) van rebre oxigenació de membrana extracorpòria. Durant un seguiment mitjà de 18 dies, 36 pacients (el 68%) van tenir una millora en l'oxigenoteràpia, incloent-hi 17 de 30 pacients (57%) que rebien ventilació mecànica i van ser extubats. Un total de 25 pacients (47%) van ser donats d'alta i 7 pacients (13%) van morir. La mortalitat va ser del 18% (6 de 34) entre els pacients que van rebre ventilació invasiva i del 5% (1 de 19) entre els que no van rebre ventilació invasiva.</p> <p>Limitacions: Cohort sense grup control i nombre reduït de pacients.</p>
<p>Wang Y, Zhang D, Du G, Zhao J, Jing Y, Fu S, <i>et al.</i> Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet 2020 https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9</p> <p>Disponible a :</p>	<p>Assaig clínic doble cec</p>	<p>Remdesivir</p> <p>vs.</p> <p>Placebo</p>	<p>Localització: 10 hospitals a la província de la Xina de Hubei.</p> <p>Criteris de selecció dels pacients: Es van incloure pacients ≥ 18 anys, diagnosticats de COVID-19 (RT-PCR positius per a SARS-CoV-2), amb pneumònia confirmada per imatge de tòrax, una saturació d'oxigen $\leq 94\%$ a l'aire ambient o una proporció de pressió parcial d'oxigen arterial amb oxigen d'inspiració fraccionada ≤ 300 mmHg dins dels 12 dies de l'aparició dels símptomes. Els criteris d'exclusió van ser cirrosi hepàtica, valors d'AST/ALT > 5 vegades el límit superior de la normalitat, insuficiència renal greu (taxa de filtració</p>

Referència	Disseny	Fàrmacs	Resum principals característiques dels estudis
<p>https://www.thelancet.com/lancet/article/S0140673620310229</p>			<p>glomerular estimada < 30 ml/min per 1,73 m²) o teràpia de substitució renal contínua, hemodialísi o diàlisi peritoneal, embaràs o lactància materna. Es va permetre l'ús d'altres tractaments, inclòs lopinavir/ritonavir.</p> <p>Tractaments: 1) En el grup experimental remdesivir intravenós 200 mg el primer dia seguit de 100 mg els dies 2-10 en perfusions individuals diàries; i 2) en el grup control el mateix volum d'infusions de placebo durant un total de 10 dies.</p> <p>Variable principal: El temps fins a la millora clínica dins del període de 28 dies després de l'aleatorització. La millora clínica es va definir com una disminució de 2 punts respecte a l'estat clínic del pacient en el moment de l'ingrés en una escala ordinal de 6 punts, o l'alta hospitalària del pacient. L'escala de sis punts va ser la següent: mort = 6; ingrés hospitalari amb oxigenació de membrana extracorpòria o ventilació mecànica = 5; ingrés hospitalari amb ventilació no invasiva o oxigenoteràpia de flux elevat = 4; ingrés hospitalari amb oxigenoteràpia (però que no requeria ventilació de gran flux o ventilació no invasiva) = 3; ingrés a l'hospital, però no requeria oxigenoteràpia = 2; i alta o assoliment dels criteris d'alta (definitos com a recuperació clínica, és a dir, desaparició de la febre, freqüència respiratòria < 24 respiracions per minut, saturació d'oxigen perifèric > 94% a l'aire ambient i alleujament de la tos, tots mantinguts durant almenys 72 hores) = 1.</p> <p>Les variables secundàries d'eficàcia clínica van ser: 1) la proporció de pacients en cada categoria de l'escala de 6 punts els dies 7, 14 i 28 després de l'aleatorització; 2) la mortalitat per qualsevol causa als 28 dies; 3) la freqüència de ventilació mecànica invasiva; 4) la durada de l'oxigenoteràpia; 5) la durada de l'ingrés hospitalari; 6) i la proporció de pacients amb infecció nosocomial. Les variables virològiques van incloure: 1) la proporció de pacients amb ARN viral no detectat; i 2) la càrrega d'ARN viral (mesurada mitjançant RT-PCR quantitativa). Les variables clíniques de seguretat van incloure: 1) els esdeveniments adversos; 2) els esdeveniments adversos greus; i 3) interrupcions prematures del tractament.</p> <p>Resultats: Es van incloure 236 pacients (158 tractats amb remdesivir i 79 amb placebo, però 1 pacient va retirar el seu consentiment després de l'aleatorització i no va ser inclòs a l'anàlisi per intenció de tractar) amb una edat mediana de 65 anys (RIQ 56-71) i dels quals 140 (59%) van ser homes. La mediana (RIQ) de temps des de l'inici dels símptomes fins a l'inici del tractament va ser de 10 dies (9-12). La majoria de pacients inclosos tenien altres malalties de base (167; 71%), com hipertensió, diabetis <i>mellitus</i> o malaltia coronària i van requerir oxigenoteràpia, però que no era d'alt flux ni ventilació no mecànica invasiva (194; 82%). Durant l'hospitalització 155 (66%) pacients van rebre corticoides, amb una mitjana de temps des de l'aparició de símptomes fins a teràpia amb corticoides de 8 dies (6-11); a més 91 (39%) pacients van rebre corticoides abans de la seva inclusió.</p> <p>La mediana de temps des de l'inici del tractament fins a l'inici del tractament va ser de 10 dies (RIQ 9 a 12 dies). El temps fins a la millora clínica del grup tractat amb remdesivir (mediana 21 dies; RIQ 13 a 28 dies) no va tenir diferències estadísticament significatives respecte al del grup control (23 dies; RIQ 15 a 28) (HR 1,23; IC 95% 0,87-1,75). La mortalitat als 28 dies va ser similar entre el grup de pacients tractats amb remdesivir (22 pacients; 14%) i el grup de pacients tractats amb placebo (10 pacients; 13%). No es van observar diferències en la resta de variables secundàries d'eficàcia clínica.</p> <p>La càrrega viral durant el període de 28 dies va disminuir de manera similar en els dos grups. L'ARN viral va ser indetectable als 28 dies en 153 de 196 pacients (78%), i la proporció de pacients amb detecció viral negativa va ser similar entre els pacients tractats amb remdesivir</p>

Referència	Disseny	Fàrmacs	Resum principals característiques dels estudis
			<p>i amb placebo.</p> <p>Van tenir esdeveniments adversos 102 pacients (66%) de 155 pacients en el grup remdesivir i 50 (64%) de 78 en el grup control. Els esdeveniments adversos més freqüents en el grup de remdesivir van ser restrenyiment, hipoalbuminèmia, hipocalèmia, anèmia, trombocitopènia i augment de la bilirubina total. Van presentar esdeveniments adversos greus 28 pacients del grup de remdesivir (18%) i 20 (26%) del grup control. Van interrompre el tractament a causa dels esdeveniments adversos més pacients del grup tractat amb remdesivir (18; 12%) que del grup tractat amb placebo (4; 5%).</p> <p><u>Limitacions:</u> 1) La principal limitació va ser que el poder estadístic de l'assaig va ser insuficient per detectar les diferències en els resultats clínics que inicialment es van estimar. El disseny original requeria un total de 325 esdeveniments en tots dos grups, amb una potència d'un 80%, un error de tipus I del 2,5%, si la HR entre remdesivir i placebo era d'1'4, per obtenir un canvi en el temps de la millora clínica de 6 dies suposant que el temps per a la millora clínica era de 21 dies amb placebo. En el disseny inicial es va tenir en compte una anàlisi intermèdia i una relació d'assignació 2:1 entre remdesivir i placebo. Suposant una taxa d'esdeveniments del 80% en 28 dies en ambdós grups i una taxa d'abandonament del 10% implicava reclutar uns 453 pacients (151 amb placebo i 302 amb remdesivir). En el disseny es va planificar la possibilitat de realitzar una anàlisi intermèdia després de la inclusió de prop de 240 pacients, si ho sol·licitava el comitè independent de supervisió de seguretat de les dades. No es van incloure més pacients després del 12 de març, a causa del control de l'epidèmia a Wuhan i d'acord amb els criteris de finalització especificats al protocol, el comitè independent de supervisió de seguretat de les dades va recomanar que es finalitzés l'estudi i que s'analitzessin les dades el 29 de març. En aquesta fase, l'anàlisi intermèdia no es va fer. Mantenint totes les altres assumpcions de l'assaig amb la inclusió de 236 pacients el poder estadístic de l'assaig es va reduir del 80% al 58%.</p> <p>2) L'inici del tractament va ser > 10 dies respecte a l'inici dels símptomes de la COVID-19 en un total de 115 pacients (49%).</p> <p>3) Hi va haver alguns desequilibris entre els dos grups, perquè es van incloure més pacients amb hipertensió arterial, diabetis o malalties coronàries en el grup de remdesivir que en el grup placebo (46%, 25%, i 9% vs. 38%, 21% i 3%, respectivament). Més pacients del grup de remdesivir (54%) que del grup control (40%) havien estat simptomàtics durant > 10 dies en el moment de començar el tractament, i una proporció més alta de pacients del grup de remdesivir (23%) que del grup control (14%) tenia una freqüència respiratòria de més de 24 respiracions per minut.</p> <p>4) Durant l'hospitalització la majoria de pacients (66%) van rebre corticoides amb una durada mediana de tractament de 9 a 10 dies, que podrien promoure la replicació viral.</p>
<p>Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19 – Preliminary report. N Engl J Med 2020.</p> <p>Consulta: 23 maig 2020</p> <p>Disponible a : https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2007764?articleTools=true</p>	<p>Assaig clínic doble cec</p>	<p>Remdesivir</p> <p>vs.</p> <p>Placebo</p>	<p><u>Localització:</u> 73 centres hospitalaris d'EUA, Dinamarca, Regne Unit, Grècia, Alemanya, Corea del Sud, Mèxic, Espanya, Japó i Singapur.</p> <p><u>Criteris de selecció dels pacients:</u> Es van incloure 1) pacients ≥ 18 anys; 2) amb infecció per SARS-CoV-2 confirmada per PCR < 72 hores abans de l'aleatorització; 3) malaltia de qualsevol durada i almenys una de les següents condicions: infiltració pulmonar radiogràfica mitjançant radiografia del tòrax o TC, o evidència de crepitants en l'examen clínic) i SPO2 ≤ 94% a l'aire ambient, o necessitat de ventilació mecànica i/o oxigen suplementari. Es van excloure: 1) pacients amb augment d'ALT o AST > 5 vegades el límit superior del normal; 2) pacients amb malaltia renal crònica greu estadi 4 o que requereixi diàlisi (és a dir, EGFR</p>

Referència	Disseny	Fàrmacs	Resum principals característiques dels estudis
			<p><30); 3) dones embarassades o amb lactants; 4) pacients amb previsió de trasllat a un altre hospital que no fos un lloc d'estudi en 72 hores; 5) i pacients amb al·lèrgia a qualsevol medicació d'estudi</p> <p><u>Tractaments:</u> 1) En el grup experimental remdesivir intravenós 200 mg el primer dia seguit de 100 mg els dies 2-10 en perfusions individuals diàries o fins a l'alta o mort del pacient; i 2) en el grup control el mateix volum d'infusions de placebo durant un total de 10 dies.</p> <p><u>Variable principal:</u> El temps per recuperar-se, definit com el primer dia, durant els 28 dies posteriors a la inclusió a l'estudi, en què un pacient va assolir les categories 1, 2 o 3 de la escala ordinal de vuit categories.</p> <p>Les categories van ser les següents: 1) no hospitalitzats, sense limitacions d'activitats; 2) no hospitalitzat, limitació d'activitats, requeriment d'oxigen a casa, o ambdues; 3) hospitalitzat sense necessitat d'oxigen addicional ni assistència mèdica continuada; 4) hospitalitzat, que no necessita oxigen addicional, però requereix assistència mèdica continuada (afeccions relacionades amb la Covid-19 o altres condicions mèdiques); 5) hospitalitzat, que requereixi qualsevol oxigen suplementari; 6) hospitalitzat, que necessita ventilació no invasiva o l'ús d'aparells d'oxigen de gran flux; 7) hospitalitzats, rebent ventilació mecànica invasiva o oxigenació de membrana extracorpòria (ECMO); i 8) mort.</p> <p>A més, es va avaluar la mortalitat als 14 i 28 dies després de la inclusió a l'assaig, els esdeveniments adversos de grau 3 i 4 i els esdeveniments adversos greus..</p> <p><u>Resultats:</u> Dels 1.107 pacients seleccionats es van incloure 1.063 (541 van ser assignats al grup remdesivir i 522 al grup placebo) amb una edat mitjana (DE) de 59 anys (15) i dels quals 684 (64%) van ser homes. La mediana (RIQ) de temps des de l'inici dels símptomes fins a l'inici del tractament va ser de 9 dies (6-12). La majoria de pacients inclosos tenien altres malalties de base (79%, i un 52% tenien dos o més), com hipertensió (50%), obesitat (37%) o diabetis (30%) .</p> <p>Els pacients que van rebre remdesivir van tenir un temps de recuperació mitjà d'11 dies (IC 95% 9 a 12), i els que van rebre placebo de 15 dies (IC 95% 13-19) (taxa de recuperació 1,32; IC 95% 1,12-1,55; p < 0,001).</p> <p>Les probabilitats de millora als 15 dies de la puntuació d'escala ordinal van ser més elevades en el grup de remdesivir que en el grup placebo (OR 1,50; IC 95%, 1,18-1,91; p = 0,001). La mortalitat va ser numèricament menor en el grup de remdesivir que en el grup placebo, però la diferència no va ser estadísticament significativa. Les estimacions de Kaplan-Meier de la mortalitat als 14 dies van ser del 7,1% i l'11,9% en els grups de remdesivir i placebo, respectivament (HR 0,7; IC 95% ,47-1,04). Es van observar esdeveniments adversos greus en 114 dels 541 pacients del grup de remdesivir (21,1%) i en 141 dels 522 pacients del grup placebo (27,0%). Els esdeveniments adversos de grau 3 o 4 es van produir en 156 pacients (28,8%) en el grup de remdesivir i en 172 en el grup placebo (33,0%).</p> <p><u>Limitacions:</u> 1) Es va canviar la variable principal que inicialment era una comparació de les puntuacions d'escala ordinal de vuit categories als 15 dies i posteriorment va passar a ser el període de temps de recuperació en els 29 dies; 2) el grup placebo no va ser similar a tots els centres. Es va utilitzar com a placebo sèrum salí, en els centres europeus i en alguns centres no europeus a causa d'una escassetat de placebo; les infusions es van emmascarar amb una bossa opaca per mantenir l'emascarament; 3) l'assaig es va aturar abans del reclutament de tots els pacients inicialment previstos, i sense demostrar una disminució</p>

Referència	Disseny	Fàrmacs	Resum principals característiques dels estudis
<p>Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, Marks KM, Bruno R, Montejano R, et al. Remdesivir for 5 or 10 days in patients with severe Covid-19. N Engl J Med 2020.</p> <p>Consulta : 31 maig 2020</p> <p>Disponible a : https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2015301</p>	<p>Assaig clínic no emmascarat</p>	<p>Remdesivir 5 dies</p> <p>vs</p> <p>Remdesivir 10 dies</p>	<p>estadísticament de la mortalitat; 4) es va fer una aleatorització estratificada en dos grups de risc que eren una malaltia moderada i una malaltia severa, però a la publicació es van presentar les dades en 7 categories que no era l'anàlisi prèviament especificat (sortint diferències en la categoria de pacients hospitalitzats que necessitaven oxigen però no amb als fluxos.</p> <p><u>Localització:</u> 55 hospitals d'EUA, Itàlia, Alemanya, Corea del Sud, Mèxic, Espanya, Hong Kong, Singapur i Taiwan.</p> <p><u>Criteris de selecció dels pacients:</u> Es van incloure 1) pacients hospitalitzats \geq 12 anys amb una infecció per SARS-CoV-2 confirmada per la prova de la reacció en cadena de la polimerasa dins dels 4 dies abans de l'aleatorització; 2) evidència radiogràfica d'infiltrats pulmonars; 3) i una saturació d'oxigen \leq 94% a l'aire ambient o rebent oxigen addicional. Es van excloure: 1) els pacients que rebien ventilació mecànica i oxigenació de membrana extracorpòria (ECMO); 2) amb signes de fracàs multiorgànic; 3) nivells d'alanina aminotransferasa (ALT) o d'aspartat aminotransferasa (AST) $>$ 5 vegades el límit superior del rang normal; 4) o l'aclariment estimat de creatinina $<$ 50 ml per minut (mitjançant la fórmula de Cockcroft – Gault); 5) i els pacients que van rebre tractament 24 hores abans de l'inici del tractament amb altres agents amb activitat putativa de la Covid-19.</p> <p><u>Tractaments:</u> Els pacients van ser assignats aleatòriament en una proporció 1: 1 per rebre tractament intravenós amb 1) remdesivir durant 5 dies o 2) remdesivir durant 10 dies. Tots els pacients havien de rebre 200 mg de remdesivir el dia 1, seguits de 100 mg de remdesivir una vegada al dia durant els següents 4 o 9 dies. Els dos grups de tractament van continuar la teràpia de suport a criteri clínic de l'investigador durant tota la durada de l'assaig. El protocol no va exigir que els pacients amb una millora clínica i donats d'alta completessin la durada del tractament assignat.</p> <p><u>Variable principal:</u> La avaluació de l'estat clínic als 14 dies amb una escala ordinal de 7 punts que consta de les següents categories: 1) mort; 2) hospitalització rebent ventilació mecànica invasiva o ECMO; 3) hospitalització rebent ventilació no invasiva o oxigen de gran flux; 4) hospitalització que requereix oxigen suplementari de baix flux; 5) hospitalització que no necessita oxigen addicional, però rebent atenció mèdica continuada (relacionada o no amb Covid-19); 6) hospitalització que no requereixen oxigen addicional ni assistència mèdica continuada (que no sigui la que s'especifica al protocol per a l'administració de remdesivir); i 7) no hospitalització.</p> <p>A més, també es van avaluar la proporció de pacients amb esdeveniments adversos fins a 30 dies després de l'última dosi. Altres avaluacions van incloure: a) el temps per a la millora clínica (definida com una millora d'almenys 2 punts a l'escala ordinal de 7 punts respecte a la puntuació basal); b) el temps per a la recuperació (definida com a una millora d'una puntuació basal de 2 a 5 fins a una puntuació final de 6 o 7); c) el temps per a la recuperació modificada (definida com una millora des d'una puntuació basal de 2 a 4 fins a una puntuació de 5 a 7 o d'una puntuació de 5 fins a una puntuació de 6 o 7); d) i la mort per qualsevol causa.</p> <p><u>Resultats:</u> Dels 408 pacients que es van seleccionar, 402 van ser inclosos i aleatoritzats (5 no van iniciar el tractament perquè van retirar el consentiment o per errors en el procés d'aleatorització) i 397 van començar el tractament: 200 pacients van rebre remdesivir durant 5 dies (5D) i 197 durant 10 dies (10D). L'edat mediana (RIQ) dels pacients assignats al grup 5D va ser 61 (50-69) anys, i 120 (60%) van ser homes, i l'edat mediana (RIQ) dels assignats</p>

Referència	Disseny	Fàrmacs	Resum principals característiques dels estudis
			<p>al grup 10D va ser 62 (50-71) anys, i 133 (68%) van ser homes. La mediana (RIQ) de la durada del tractament va ser de 5 dies (5-5) en el grup 5D i de 9 dies (5-10) en el grup 10D. A l'inici del tractament els pacients del grup 10D tenien un estat clínic significativament pitjor que els del grup de 5D ($p = 0,02$). Es va observar una millora clínica ≥ 2 punts a escala ordinal en el 64% dels pacients del grup 5D i en el 54% dels pacients del grup 10D. Després de l'ajust segons l'estat clínic inicial, als 14 dies no es van observar diferències entre els dos grups en l'estat clínic segons l'escala ordinal de 7 punts ($p=0,14$). Per a altres variables d'eficàcia, els dos grups van tenir resultats similars després de l'ajust per a l'estat clínic inicial. La mediana (RIQ) de la durada de l'hospitalització entre els pacients donats d'alta el dia 14 o abans va ser de 7 dies (6 -10) per al grup 5D i de 8 dies (5-10) per al grup 10D. Numèricament més pacients van ser donats d'alta de l'hospital en el grup 5D que en el grup 10D (60% vs.52%), i la mortalitat va ser numèricament inferior (8% vs.11%). Les taxes d'alta van ser més elevades entre els pacients que havien tingut símptomes menys de 10 dies abans de rebre la primera dosi (62%) que entre els que havien tingut símptomes durant 10 o més dies abans de rebre la primera dosi (49%). La proporció de pacients que es van recuperar (els que van tenir una puntuació inicial de 2 a 5 a l'escala ordinal que van millorar fins a una puntuació de 6 o 7) van mostrar la mateixa tendència: el 64% dels pacients del grup 5D i 54% dels pacients del grup 10D (diferència ajustada -6,3%; IC 95% -15,4-2,8). La mediana (RIQ) de temps de recuperació va ser de 10 dies (6 -18) entre els pacients del grup 5D i 11 dies (7-no avaluable) entre els pacients del grup 10D. L'avaluació de la recuperació modificada va mostrar tendències similars, amb diferències no significatives entre els grups de tractament després de l'ajust per a l'estat clínic inicial.</p> <p>Els percentatges de pacients amb esdeveniments adversos van ser del 70% en el grup 5D i el 74% en el grup 10D. El 21% dels pacients del grup 5D i el 35% del grup 10D van tenir esdeveniments adversos greus. Es va observar algun esdeveniment advers de grau 3 o superior en el 30% del pacients del grup 5D i en el 43% del grup 10D. Els esdeveniments adversos més freqüents van ser nàusees (10% en el grup 5D i 9% en el grup 10D), insuficiència respiratòria aguda (6% vs 11%), augment de ALT (6% vs 8%) i restrenyiment (7% als dos grups). El percentatge de pacients que van suspendre el tractament per esdeveniments adversos va ser del 4% en el grup 5D i el 10% en el grup 10D.</p> <p><u>Limitacions:</u> 1) L'assaig no va incloure un grup placebo, ni un emmascarament del tractament administrat; 2) la durada del tractament podia ser inferior a l'assignat quan els pacients eren donats d'alta abans de complir el període. Així, només el 44% dels pacients del grup de tractament 10D van completar el curs complet de la teràpia. Els pacients que no van ser donats d'alta eren els que presentaven malalties més greus, la qual cosa pot condicionar les diferents taxes d'esdeveniments adversos observats en els dos grups; 3) una altra limitació important és l'absència de resultats de càrrega vírica de SARS-CoV-2 durant i després del tractament; 4) atès que es va excloure els pacients amb ventilació mecànica, i altres amb immunosupressió no es pot afirmar que hi hagi diferències d'eficàcia en aquests pacients entre la pauta de 5 dies i la de 10 dies; 5) es van fer diverses esmenes al protocol després d'iniciar l'estudi. Es va canviar el límit d'edat inferior de 18 a 12 anys i es va eliminar un requisit per a una temperatura axil·lar d'almenys 36,6 °C en el cribratge. A més, es va canviar la variable principal d'eficàcia que inicialment era la proporció de pacients amb normalització de la temperatura el dia 14, i després va ser l'avaluació de l'estat clínic a escala ordinària de 7 punts als 14 dies. El protocol també es va modificar per afegir una fase d'extensió de 5.600 pacients addicionals, inclosa una cohort de pacients que reben ventilació mecànica.</p>

Referència	Disseny	Fàrmacs	Resum principals característiques dels estudis
<p>Spinner C, Gottlieb R, Criner J, Arribas JR, Cattelan AM, et al. Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19. A Randomized Clinical Trial. <i>JAMA</i> . Published online August 21, 2020. doi:10.1001/jama.2020.16349. Disponible a: https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2769871.</p>	<p>Assaig clínic aleatoritzat no enmascarat,</p>	<p>Remdesivir 5 dies vs. Remdesivir 10 dies vs. Tractament estàndard</p>	<p>Localització: 105 centres d'Estats Units, Europa i Àsia.</p> <p>Críteris de selecció dels pacients: es van incloure 1) pacients hospitalitzats amb infecció per SARS-CoV-2 confirmada per PCR dins els 4 dies abans de l'aleatorització; 2) pneumònia per COVID-19 amb evidència radiogràfica d'infiltrats pulmonars; 3) saturació d'oxigen > 94% en aire ambient. Es van excloure 1) pacients amb nivells d'alanina aminotransferasa (ALT) o d'aspartat aminotransferasa (AST) > 5 vegades el límit superior del rang normal; 2) pacients amb l'aclariment estimat de creatinina < 50 ml per minut (mitjançant la fórmula de Cockcroft – Gault).</p> <p>Tractaments: Els pacients van ser assignats aleatòriament en una proporció 1:1: 1 per rebre tractament intravenós amb 1) remdesivir fins a 5 dies o 2) remdesivir fins a 10 dies o 3) tractament estàndard. Els pacients de les branques remdesivir havien de rebre 200 mg de remdesivir el dia 1, seguits de 100 mg de remdesivir una vegada al dia els dies subsegüents. El protocol va establir que els pacients amb millora clínica podien rebre l'alta hospitalària abans d'haver finalitzat el període de tractament assignat.</p> <p>Variable principal: La distribució de l'estat clínic valorat amb una escala ordinal de 7 punts a dia 11 de l'estudi. L'escala ordinal consta de les següents categories: 1) mort; 2) hospitalització rebent ventilació mecànica invasiva o ECMO; 3) hospitalització rebent ventilació no invasiva o oxigen de gran flux; 4) hospitalització que requereix oxigen suplementari de baix flux; 5) hospitalització que no necessita oxigen addicional, però rebent atenció mèdica continuada (relacionada o no amb Covid-19); 6) hospitalització que no requereix oxigen addicional ni assistència mèdica continuada (que no sigui la que s'especifica al protocol per a l'administració de remdesivir); i 7) no hospitalització.</p> <p>Si el remdesivir millora els resultats, la puntuació dels pacients tractats amb remdesivir hauria de canviar cap a valors més alts de l'escala que la distribució dels punts entre els pacients que rebent tractament estàndard.</p> <p>A més, també es van avaluar la proporció de pacients amb esdeveniments adversos durant la durada de l'estudi. Altres avaluacions van incloure: a) el temps per a la recuperació (definida com a una millora d'una puntuació basal de 2 a 5 fins a una puntuació final de 6 o 7, o la millora de la puntuació de 6 a una puntuació de 7); b) el temps per a la recuperació modificada (definida com a una millora des d'una puntuació basal de 2 a 4 fins a una puntuació de 5 a 7 o d'una puntuació de 5 fins a una puntuació de 6 o 7, o una millora de la puntuació de 6 a una puntuació de 7); c) el temps per a la millora clínica (definida com a una millora d'almenys 2 punts a l'escala ordinal de 7 punts respecte a la puntuació basal); d) temps per assolir la millora ≥ 1 punt) i e) temps per discontinuar qualsevol suport d'oxigen. També es va avaluar la</p>

Referència	Disseny	Fàrmacs	Resum principals característiques dels estudis
			<p>proporció de pacients amb aquestes variables a dia 5, 7 i 11 de l'estudi. Altres variables exploratòries van ser el durada de l'hospitalització i mort per qualsevol causa, entre d'altres.</p> <p>Resultats: Dels 612 pacients que es van seleccionar, 596 van ser inclosos i aleatoritzats (12 no van iniciar el tractament perquè van retirar el consentiment o per incompliment del protocol al moment de l'inici o bé per decisió de l'investigador) i 584 van començar el tractament: 191 pacients van rebre remdesivir durant 5 dies (5D), 193 durant 10 dies (10D) i 200 van continuar amb el tractament estàndard (TE). L'edat mediana (RIQ) dels pacients assignats al grup 5D va ser 58 (48-66) anys, i 114 (60%) van ser homes, l'edat mediana (RIQ) dels assignats al grup 10D va ser 56 (45-66) anys, i 118 (61%) van ser homes i l'edat mediana (RIQ) dels assignats al grup TE va ser 57 (45-66), i 125 (63%) van ser homes. La majoria de pacients a dia 1 requerien oxigen suplementari (84% dels pacients assignats a 5D i 10D i el 80% al grup TE). La mediana (RIQ) de durada dels símptomes abans de rebre la primera dosi de remdesivir va ser de 8 dies (5-11) al grup 5D i 10D i de 9 dies (6-11) al grup TE. Els pacients del grup TE se'ls va prescriure de manera més freqüents altres fàrmacs amb potencial activitat per la COVID-19 (hidroxicloroquina/cloroquina i lopinavir/ritonavir principalment). El 76% dels pacients assignats al grup 5D van completar la durada del tractament mentre que només el 38% dels pacients del grup 10D van completar els dies de tractament amb remdesivir. A dia 11, els pacients assignats al grup 5D tenien més probabilitats d'una distribució millor de l'estat clínic a l'escala ordinal de manera estadísticament significativa respecte els pacients assignats al grup TE (odds ratio 1,65 ; 95% IC: 1,09-2,48; P=0,02). La diferència entre el grup 10D i el grup TE no van ser estadísticament significatives (P=0,18). No es van detectar diferències en les altres variables secundàries i exploratòries entre els grups 5D, 10D i TE. La millora clínica a dia 11 va ser del 70% dels pacients al grup 5D (diferència vs TE de 9,7; IC 95%: 0,1 a 19,1), el 65% al grup 10D (diferència vs TE de 4,8; IC 95%: -5 a 14,4), i el 61% al grup TE. No hi va haver diferències significatives entre grups en la durada de oxigenoteràpia o hospitalització. L'avaluació de la mortalitat per qualsevol causa amb estimacions per Kaplan Meier a dia 28 va ser d'1% (IC95%: 0-2,6) al grup 5D, de 2% (IC95%: 0-3,6) al grup 10D i de 2% (IC95%: 0,1-4,1).</p> <p>L'estat clínic del pacient també es valorar a dia 14 i 28, els resultats van ser estadísticament significatius pels grups 5D i 10D davant del grup TE (P=0,03).</p> <p>Els percentatges de pacients amb esdeveniments adversos van ser del 51% en el grup 5D, el 59% en el grup 10D i el 47% al grup TE. La diferència en la proporció d'esdeveniments adversos entre el grup 10 D i el grup TE va ser estadísticament significativa (12%; IC95%: 1,6 a 21,8; P=0,02). Els esdeveniments adversos més comuns al grup remdesivir respecte TE van ser:</p>

Referència	Disseny	Fàrmacs	Resum principals característiques dels estudis
			<p>nàusea, cefalea i hipocalèmia. El 5% dels pacients del grup 5D, el 5% del grup 10D i el 9% al grup TE van tenir esdeveniments adversos greus. Malgrat es va informar de 9 morts (2 al grup 5D, 3 al grup 10D i 4 al grup TE) cap d'elles es va associar al tractament i totes van succeir en pacients \geq a 64 anys.</p> <p>Limitacions: 1) L'assaig no va incloure emmascarament del tractament administrat; 2) la durada del tractament podia ser inferior a l'assignat quan els pacients eren donats d'alta abans de complir el període. Així, només el 38% dels pacients del grup de tractament 10D van completar el curs complet de la teràpia i un 76% del grup 5D. Malgrat això, la mediana de durada de tractament del grup 10D va ser de 6 dies, aquest fet posa en dubte les diferències trobades entre grups; 3) una altra limitació important és l'absència de resultats de càrrega vírica de SARS-CoV-2 durant i després del tractament; 4) els pacients no es van estratificar per localització, fet que pot ocasionar biaixos en relació a la pràctica clínica de cada centre i país; 5) es van fer diverses esmenes al protocol després d'iniciar l'estudi. Es va canviar el límit d'edat inferior de 18 a 12 anys i es va eliminar el requisit per la temperatura axil·lar mínim en el cribratge. Es va eliminar la possibilitat de rebre tractament concomitant que pogués tenir cert efecte en la infecció per SARS-CoV2, malgrat això, alguns pacients ja havien començat a rebre altres tractaments com tocilizumab, hidroxiclороquina, lopinavir/ritonavir, entre d'altres. A més, es va canviar la variable principal d'eficàcia que inicialment era la variable principal de l'estudi a dia 1 per la proporció de pacients donats d'alta a dia 14 per la millora de l'estat clínic a dia 11.</p>

2.4 Tractament amb tocilizumab (TCZ)

Referència	Disseny	Fàrmacs	Resum principals característiques dels estudis
<p>Xiaoling Xu, Mingfeng Han, Tiantian Li et al. Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with Tocilizumab. Preprint Consulta: 13 abril 2020 Disponible a: https://www.ser.es/wp-content/uploads/2020/03/TCZ-and-COVID-19.pdf</p> <p>Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with Tocilizumab. PNAS 2020 https://doi.org/10.1073/pnas.2005615117 Consulta: 17 maig 2020 Disponible a: https://www.pnas.org/content/pnas/early/2020/04/27/2005615117.full.pdf</p>	Cohort retrospectiva	TCZ	<p>Localització: Dos hospitals a la Xina (The First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China i Anhui Fuyang Second People's Hospital).</p> <p>Criteris de selecció dels pacients: Pacients amb confirmació d'infecció (PCR) amb criteris de gravetat (freqüència respiratòria ≥ 30, $SO_2 \leq 93\%$, $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mmHg) o de malalt crític (insuficiència respiratòria que requereix ventilació mecànica, xoc, fallada d'algun òrgan, necessitat d'ingrés a intensius), que reben tractament amb tocilizumab.</p> <p>Tractaments: Tots els pacients van rebre tractament amb tocilizumab, 400 mg dosi única en infusió iv, a més del tractament estàndard, que incloïa lopinavir, metilprednisolona o d'altres.</p> <p>Variable principal: Es van valorar els canvis en la temperatura, la funció respiratòria i les troballes de TC abans i després del tractament amb tocilizumab, més del recompte total de leucòcits.</p> <p>Resultats: Es van incloure 21 pacients amb una edat mitjana (SD) de $56,8 \pm 16,5$ anys i 18 (85,7%) van ser homes, 17 (81%) pacients estaven greus i 4(19%) crítics. Tots els pacients presentaven alteracions pulmonars en la tomografia toràcica. Vint pacients van ser tractats amb oxigenoteràpia, d'alt flux en 9 pacients (45%), amb cànula nasal en 7 pacients (35%), amb mascareta d'oxigen en 1 pacient (5,0%), amb ventilació no invasiva en 1 pacient (5%) i ventilació invasiva en 2 pacients (10%). A més, un pacient es va negar a rebre oxigenoteràpia. Tots els pacients van normalitzar la temperatura el primer dia del tractament. Els símptomes també van remetre en els següents dies i es va mantenir la temperatura normal. Els requeriments d'oxigen van disminuir en 15 pacients (75%) i 1 pacient no va necessitar oxigen. Els limfòcits i la proteïna C reactiva també van disminuir, i es va normalitzar en la majoria de pacients (limfòcits en 17 de 20 pacients i PCR en 16 pacients de 19). En 19 (90,5%) pacients es va observar una resolució de les lesions pulmonars i una petita millora en els altres. Tots els pacients van ser donats d'alta, inclosos els crítics. El temps mitjà (SD) d'hospitalització va ser de 15,1 (5,8) dies després. Després del tractament amb tocilizumab 13 (61,9%) pacients van ser donats d'alta en 2 setmanes, i 6 en 3 setmanes. No es van observar efectes adversos.</p> <p>Limitacions: Cohort retrospectiva sense grup control i nombre reduït de pacients. Els autors de l'estudi es refereixen a 20 o 21 pacients; les dades demogràfiques es refereixen a 21 pacients, però les dades de laboratori fan referència a entre 12 i 20 pacients o no s'especifiquen; es descriuen els resultats de l'oxigenoteràpia en 20 pacients.</p>
<p>Luo O, Liu Y, Qiu L, Liu X, Liu D, Li J. Tocilizumab treatment in COVID-19: A single center experience. J Med Virol 2020; 1-5. DOI: 10.1002/jmv.25801. Disponible a: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jmv.25801</p>	Cohort retrospectiva	TCZ	<p>Localització: Un hospital a la Xina (Tongji Hospital in Wuhan).</p> <p>Criteris de selecció dels pacients: No especificats.</p> <p>Tractament: Tocilizumab (TCZ) a una dosi de 80 a 600 mg cada vegada (5 pacients van rebre 2 o més dosis). 8 (53,3%) pacients van rebre TCZ en combinació amb metilprednisolona (MP).</p> <p>Variable principal: No especificada. Es van avaluar els canvis en les concentracions de la proteïna C reactiva (PCR), IL-6, temperatura, funció respiratòria i troballes de</p>

Referència	Disseny	Fàrmacs	Resum principals característiques dels estudis
			<p>TC abans i després del tractament amb tocilizumab, més del recompte total de leucòcits.</p> <p>Resultats: Es van incloure 15 pacients amb edat mitjana de 73 anys (rang 62-80 anys) i 12 (80%) van ser homes. 6 malalts (40,0%) estaven greus i 7(46,7%) eren crítics. 10 malalts (66,7%) presentaven una o més comorbiditats (malalties cardiovasculars i endocrines). En els 7 dies després del tractament 1 pacient va millorar, 9 estaven estables, 2 van empitjorar i 3 van morir. El valor mitjà de la concentració de PCR prèvia, abans de l'inici de TCZ, va ser 126,9 (10,7-257,9) mg/L i es va reduir significativament després de l'inici de la teràpia amb TCZ a valors mitjans d'11,2 (0.02-113.7) mg/L. Tres del quatre malalts crítics que van rebre una sola dosi de TCZ van morir i en un malalt crític els valors de PCR es van mantenir elevats (gairebé 20 vegades superior al normal). En els altres 11 pacients, en una setmana els nivells de PCR estaven dins del rang normal. Les concentracions d'IL-6 sèric inicialment van augmentar i, posteriorment, van disminuir després de la teràpia amb TCZ en 10 malalts (67%). En un pacient tractat amb TCZ i MP es va observar una disminució persistent d'IL-6. En canvi, es va observar un augment persistent d'IL-6 en 4 pacients crítics.</p> <p>Limitacions: Cohort sense grup control i nombre reduït de pacients.</p>
<p>Alattar R, Ibrahim TBH, Shaar SH, Abdalla S, Shukri K, Daghfal J. Tocilizumab for the treatment of severe COVID-19. J Medical Virology 2020 doi:10.1002/jmv.25964</p> <p>Disponible a: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmv.25964</p>	Cohort retrospectiva	TCZ	<p>Localització: Qatar (centres no especificats).</p> <p>Criteris de selecció dels pacients: Pacients de Qatar amb infecció greu per SARS-CoV-2 confirmada en el laboratori que van rebre una o més dosis de tocilizumab i van completar a com a mínim 14 dies. La infecció va ser classificada com a greu si hi havia un o més dels següents criteris: freqüència respiratòria ≥ 30 per minut, SpO2 $\leq 93\%$ a l'aire ambient, PaO2 / FiO2 ≤ 300 mmHg, hipotensió o alguna fallida orgànica.</p> <p>Tractament: TCZ es va reconstituir amb 100 ml de solució de clorur sòdic al 0,9% i es va administrar per infusió intravenosa durant 60 minuts. El primer dia d'estudi s'utilitza per descriure el dia en què es va administrar la primera dosi de TCZ. A continuació, els dies d'estudi es van comptabilitzar seqüencialment fins al dia 14 de seguiment. A més es va fer tractament amb HCQ, AZI, L/R, ribavirina i/o interferó alfa-2a.</p> <p>Variable principal: L'alta de l'UCI als 14 dies. També es van avaluar altres variables secundàries com la ventilació de suport i els marcadors inflamatoris durant els 14 dies després de l'administració de la primera dosi de TCZ i els esdeveniments adversos.</p> <p>Resultats: Es van incloure 25 pacients amb una edat mediana de 58 anys (rang 50-63 anys), 23 (92%) eren homes, 12 (48%) malalts diabètics, 4 (16%) renals crònics i 3 (12%) cardiovasculars (3, 12%). L'índex de massa corporal mediana (IMC) va ser de 29 kg/m² (IQR 27-34). Tots els pacients inclosos presentaven infiltrats pulmonars i opacitats de vidre esmerilat en les imatges radiogràfiques toràciques, i en la majoria de pacients (23; 92%) eren bilaterals. La mediana de temps de trasllat dels pacients a UCI després de l'ingrés hospitalari va ser d'un dia (IQR 0-4). La mediana de temps d'inici de TCZ després de l'ingrés a l'UCI va ser d'un dia (IQR 1-3). Els pacients van rebre una mediana d'una dosi de TCZ (RIQ 1-3) i una dosi total mediana de 5,7 mg/kg (RIQ 4.8-9.5). Altres tractaments concomitants van ser HCQ en 25 (100%) pacients, AZI en 24 (96%), L/R en 24 (96%), ribavirina en 22 (88%) i interferó 1 alfa-2a en 15 (60%). La mediana de fàrmacs per pacient va ser de 5 (RIQ 2-5).</p>

Referència	Disseny	Fàrmacs	Resum principals característiques dels estudis
			<p>Es va observar una millora radiològica significativa en 11 (44%) pacients als 7 dies i en 17 (68%) pacients als 14 dies. Nou (36%) pacients van ser donats d'alta de l'UCI als 14 dies. Dels 16 restants, tres (12%) pacients van morir i 13 (52%) encara estaven a l'UCI. La proporció de pacients amb ventilació invasiva va disminuir de 21 (84%) en el moment de l'inici del tractament amb TCZ a 14 (60%) el dia 7 ($p = 0,031$) i 7 (28%) el dia 14 ($p = 0,001$). Es va observar una disminució estadísticament significativa de les concentracions de proteïna C reactiva des dels valors a l'inici del tractament fins als valors als 7 dies ($p < 0,0001$). Vint-i-tres (92%) pacients van experimentar almenys un esdeveniment advers. El nombre mitjà d'esdeveniments adversos per pacient va ser de 2 (RIQ 1-3). Els esdeveniments adversos més freqüents van ser l'anèmia (16, 64%), l'augment d'ALT (11, 44%) i la prolongació de l'interval QT (5, 20%). A més, 4 pacients van tenir infeccions secundàries de les vies respiratòries (2 <i>Klebsiella pneumoniae</i>, 1 <i>Pseudomonas aeruginosa</i> i 1 <i>Staphylococcus aureus</i>). En 8 (32%) pacients es van aïllar en espècies candides de cultius respiratoris, i 1 pacient va tenir una reactivació d'una infecció herpètica</p> <p><u>Limitacions:</u> El disseny va ser retrospectiu sense grup control, amb efecte de diversos factors de confusió, i es va incloure un nombre reduït de pacients.</p>
<p>Sciascia S, Aprà F, Baffa A, Baldovino S, Boaro D, Boero R, et al. Pilot prospective open, single-arm multicentre study on off-label use of tocilizumab in patients with severe COVID-19. Clin Exp Rheumatol 2020, Consulta: 17 maig 2020</p> <p>Disponible a: https://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=15723</p>	<p>Cohort retrospectiva</p>	<p>TCZ</p>	<p><u>Localització:</u> Quatre hospitals de Torí a Itàlia.</p> <p><u>Criteris de selecció dels pacients:</u> 1) Pacients amb infecció greu per SARS-CoV-2 confirmada (RT-PCR); b) afectació pulmonar, avaluada per saturació d'oxigen (SaO₂) < 93% a aire ambient, o Pao₂/Fio₂ < 300 mmHg; c) marcat perfil proinflamatori i pro-trombòtic si compleixen almenys 3 dels següents): proteïna C reactiva (PCR) > x 10 valors normals; ferritina > 1000 ng/ml; D-dímer > 10 valors normals; LDH > 2 límits superiors. També es van mesurar els nivells de IL-6</p> <p><u>Tractament:</u> TCZ intravenós (iv) a dosi de 8 mg/kg o subcutani (sc) a dosi de 324 mg</p> <p><u>Variable principal:</u> La seguretat del tractament. Es van avaluar com a variables secundàries la millora dels paràmetres respiratoris i de laboratori a l'inici del tractament i els dies 1, 2, 7 i 14.</p> <p><u>Resultats:</u> Es van incloure 63 pacients adults hospitalitzats amb una edat mitjana (DE) de 63 anys (12,5), dels quals 56 eren homes. I 60 tenien infiltrats pulmonars bilaterals. Trenta-quatre pacients van rebre TCZ iv, dels quals 30 (91%) van rebre una segona dosi, que en 25 (73,5%) va ser iv. I en 6 casos (17,5%) sc. Vint-i-nou pacients van rebre TCZ sc amb una segona administració sc en 21 casos. No es van registrar esdeveniments adversos moderats o greus atribuïbles a TCZ. La mortalitat als 14 dies va ser de l'11% (7/63 pacients). No es van observar diferències entre la via d'administració en termes de mortalitat, ja que les taxes van ser del 12,9% (4/31) amb TCZ iv i del 10,3% (3/29) amb TCZ sc. A l'ingrés, 5 pacients van necessitar ventilació mecànica, un dels quals va morir el dia 6. El dia 14 encara necessitaven ventilació mecànica 2 pacients. Es va observar una millora significativa dels nivells de ferritina, proteïna C reactiva, dímer D després d'iniciar el tractament. La PaO₂/Fio₂ mitjana (SD) de l'ingrés (152 ± 53) va millorar al dia 7 (283,73 ± 115,9), i al dia 14 (302,2 ± 126; $p < 0,05$). La concentració de dímer D a l'inici del tractament, però no les de l'IL-6, va ser predictora de la mortalitat. L'administració de TCZ en un termini de 6 dies després de l'ingrés a l'hospital va estar associada a una major probabilitat de supervivència (HR 2,2% IC 95-3.3-6.7, $p < 0.05$).</p>

Referència	Disseny	Fàrmacs	Resum principals característiques dels estudis
<p>Morena V, Milazzo L, Oreni L, Bestetti G, Fossali T, Bassoli C, et al. Off-label use of tocilizumab for the treatment of SARS-CoV-2 pneumonia in Milan, Italy. Eur J Intern Med 2020; 76: 36-42.</p> <p>Consulta 14/6/2020</p> <p>Disponible a: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7241995/pdf/main.pdf</p>	<p>Cohort prospectiva</p>	<p>TCZ</p>	<p>Limitacions: El disseny va ser retrospectiu sense grup control, i s'hi va incloure un nombre reduït de pacients.</p> <p>Localització: Un centre de Milà (Fatebenefratelli-Sacco hospital) a Itàlia.</p> <p>Criteris de selecció dels pacients: El criteris d'inclusió van ser edat ≥ 18 anys, freqüència respiratòria ≥ 30/minuts, SpO2 $<93\%$ en aire ambient, PaO2/FiO2 <250 mmHg, IL-6 > 40 pg / mL. Els criteris d'exclusió van ser embaràs, recompte de neutròfils <500 cèl·lules/μ, recompte de plaquetes $<50.000/\mu$L, teràpies immunosupressores concomitants, tuberculosi activa, infeccions sistèmiques bacterianes o fúngiques concomitants.</p> <p>Tractament: TCZ intravenós (iv) a dosi inicial de 400 mg seguit de 400 mg després de 12 hores o una dosi inicial de 8 mg/kg seguit de 8 mg/kg després de 12 hores (en pacients amb pes corporal ≥ 60 Kg). La majoria dels pacients van ser tractats amb hidroxicloroquina (98%) associada a lopinavir / ritonavir (84%) o amb remdesivir (45%). A més, el 76% dels pacients també van rebre antibiòtics.</p> <p>Variable principal: La mort o l'alta hospitalària. També es van avaluar com a variables secundàries un canvi en l'estat de gravetat de la malaltia i el canvi en el suport de l'oxigenoteràpia en una escala, que anava des de la necessitat de ventilació mecànica fins a la desconexió de la ventilació mecànica en diferents moments des del inici del tocilizumab. Finalment, també es van analitzar els canvis en la temperatura corporal i les analítiques des del moment basal fins al dia 7 després de l'administració de tocilizumab.</p> <p>Resultats: Es van incloure 51 pacients adults hospitalitzats amb una edat mediana (RIQ) de 60 anys (50-70), dels quals 40 (78%) eren homes, 25 (49%) tenien antecedents de malalties cardiovasculars, 42 (82%) estaven ingressats als llits del servei de malalties infeccioses, i 9 (18%) als llits de la unitat de cures intensives. Quaranta-cinc pacients (88%) necessitaven oxigen de gran flux, sis dels quals amb ventilació invasiva. La malaltia va ser catalogada com a moderada en 2 pacients (4%), greu en 43 (84%), i críticament greu en 6 (12%). La mediana (RIQ) de temps des de l'inici dels símptomes fins a l'inici del tractament va ser de 12 dies (10-16), i des de l'ingrés hospitalari de 3 dies (2-6). La mediana (RIQ) de temps des de l'aparició dels símptomes fins a l'inici del tractament amb TCZ va ser de 12 dies (10-16).</p> <p>Al 7 dies de l'inici del tractament es va observar una disminució de la febre i de la proteïna C reactiva i un augment del recompte de limfòcits ($p < 0,001$). Es va fer un seguiment dels pacients durant una mediana (RIQ) de 34 dies (32-37) després de rebre la primera dosi de TCZ i durant aquest temps, 34 pacients (67%) van mostrar una millora clínica i 17 (33%) un empitjorament del seu estat clínic. En aquest període 31 pacients (61%) van ser donats d'alta, 14 (27%) van morir i 6 (12%) encara estaven hospitalitzats a la data de censura. La taxa de mortalitat durant un període d'observació de 30 dies va ser del 27%, incloent 5 dels 6 pacients (83%) que estaven amb ventilació invasiva en el moment de l'inici del tractament amb TCZ i 9 dels 45 (20%) que van rebre suport d'oxigen no invasiu. La taxa de mortalitat es va associar amb la ventilació mecànica en el moment de l'inici del tractament (83,3% enfront del 20% dels pacients amb suport d'oxigen no invasiu; $p = 0,0001$). Els efectes adversos més freqüents van ser un augment d'enzims hepàtics (29%), trombocitopènia (14%) i</p>

Referència	Disseny	Fàrmacs	Resum principals característiques dels estudis
			<p>infeccions bacterianes i fúngiques greus (27%). La bacterièmia va ocórrer en 14 pacients, i 12 (86%) estaven hospitalitzats a la UCI. Els patògens més freqüentment aïllats en 31 cultius daquests 14 pacients van ser <i>Enterococcus spp</i> (8), <i>Klebsiella pneumoniae</i> productora de carbapemasa (5), i <i>Klebsiella pneumoniae</i> productora de beta-lactamases d'espectre estès (5), <i>Candida spp</i> (3), <i>Staphylococcus coagulasa negatiu</i> (4), <i>Staphylococcus aureus</i> resistent a la meticil·lina (3), <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (1), <i>E. coli</i> productor de beta-lactamases d'espectre estès (1), <i>Enterobacter aerogenes</i> (1). La mediana de temps des de l'administració de TCZ fins a la bacterièmia va ser d'11 dies (9-13).</p> <p><u>Limitacions:</u> El disseny va ser observacional sense grup control, i s'hi va incloure un nombre reduït de pacients. La varietat de tractaments associats és un factor de confusió a l'anàlisi.</p>
<p>Campochiaro C, Della-Torre E, Cavalli G, De Luca G, Ripa M, Boffini N, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in severe COVID-19 patients: a single retrospective cohort study. Eur J Intern Med 2020; 76: 43-49.</p> <p>Consulta 14/06/2020</p> <p>Disponible a: https://www.ejinme.com/article/S0953-6205(20)30199-0/pdf</p>	<p>Cohort retrospectiva</p>	<p>TCZ vs. No TCZ</p>	<p><u>Localització:</u> Un centre de Milà (San Raffaele Hospital) a Itàlia.</p> <p><u>Criteris de selecció dels pacients:</u> El criteris d'inclusió van ser: 1) pacients amb un diagnòstic de COVID-19 confirmat per la positivitat de la reacció en cadena de la polimerasa inversa-transcriptasa (RT-PCR) per a SARS-CoV-2; 2) hiperinflamació definida com a elevació de la proteïna C-reactiva (PCR \geq 100 mg/L, valors normals $<$6 mg/L) o de la ferritina (\geq 900 ng/mL, valor normal $<$400 ng/mL), en presència d'augment de lactat deshidrogenasa (LDH, $>$ 220 U / L); afectació respiratòria greu definida per troballes radiològiques típiques en les radiografies de tòrax i/o tomografia axial computaritzada (TAC), en presència d'una SaO₂ \leq92% a aire ambient o una proporció de la pressió parcial d'oxigen (PaO₂) i la fracció d'oxigen inspirat (FiO₂)(PaO₂: FiO₂) \leq300 mmHg.</p> <p>Els criteris d'exclusió van ser una evidència d'infecció bacteriana concomitant, antecedents de malaltia diverticular, neutropènia $<$1500 x 10⁹ cèl·lules/L, ús simultani d'altres fàrmacs biològics immunosupressors, elevació inicial d'alanina aminotransferasa (ALT) o nivells d'aspartat aminotransferasa (AST) $>$ 5 vegades límit superior de l'interval normal. No es va permetre cap teràpia concomitant amb corticoides.</p> <p><u>Tractament:</u> 1) TCZ intravenós (iv) a dosi inicial de 400 mg seguit de una segona dosi de 400 mg a les 24 hores en cas d'empitjorament respiratori (definit com la necessitat d'incrementar FiO₂, iniciar la ventilació no invasiva (NIV) o iniciar la ventilació mecànica) després de la primera infusió de tocilizumab; 2) a causa de l'escassetat de TCZ a Itàlia, només els pacients ingressats entre el 13 i el 19 de març del 2020 van ser tractats amb TCZ. Els pacients ingressats a l'hospital abans o després que complissin de manera retrospectiva els criteris d'elegibilitat per al tractament amb TCZ es van utilitzar com a grup control de comparació. Aquests pacients van rebre el mateix tractament estàndard fora de la UCI, no van rebre fàrmacs antiinflamatoris o glucocorticoides i no van ser inclosos en altres assaigs clínics.</p> <p><u>Variable principal:</u> No es va especificar. Es va avaluar diàriament l'estat clínic dels pacients mitjançant una escala ordinal de sis categories: 1) pacient donat d'alta, 2) hospitalització que no necessita oxigen suplementari, 3) hospitalització que requereix oxigen suplementari de baix flux (FiO₂ $<$40%), 4) hospitalització que requereix oxigen suplementari de gran flux (FiO₂ \geq 40%) i/o ventilació mecànica no invasiva (VNIV), 5) hospitalització que requereix ventilació mecànica invasiva o oxigenació de membrana</p>

Referència	Disseny	Fàrmacs	Resum principals característiques dels estudis
			<p>extra-corporal, 6) mort. Es va avaluar la supervivència global i la proporció de pacients amb millora clínica als 28 dies, definida com l'alta de l'hospital o disminució d'almenys 2 punts respecte a la situació basal en l'escala ordinal de sis categories. Es van analitzar els predictors de la mortalitat i de millora clínica en els pacients tractats amb TCZ.</p> <p><u>Resultats:</u> Es van incloure 65 pacients. Es van tractar 32 pacients amb TCZ, amb una edat mediana (RIQ) de 64 anys (53-75), dels quals 29 (91%) eren homes, 20 (62%) tenien antecedents de comorbiditat, 25 (78%) tenien VNIV, i una FIO2 mediana (RIQ) de 60 (60-80). En el grup control es van incloure 33 pacients amb una edat mediana (RIQ) era de 60 (55-75,5) anys, dels quals 27 (82%) eren homes, 20 (61%) tenien antecedents de comorbiditat, 20 (61%) tenien VNIV, i una FIO2 mediana (RIQ) de 80 (50-80).</p> <p>Durant el període de seguiment de 28 dies, el 69% dels pacients tractats amb TCZ van experimentar una millora clínica en comparació amb el 61% dels pacients amb tractament estàndard del grup control ($p = 0,61$). La mortalitat va ser del 15% en el grup tractat amb TCZ i del 33% en el grup de tractament estàndard ($p = 0,15$). En el grup TCZ, a l'anàlisi multivariant, l'edat avançada va ser un predictor de mort, mentre un valor basal PaO2:FiO2 va ser un predictor de millora clínica el dia 28. La taxa d'infecció i trombosi pulmonar va ser similar entre els dos grups. Es van observar esdeveniments adversos greus en 8 (25%) pacients del grup TCZ i en 9 (27%) pacients del grup control de tractament estàndard. La bacterièmia es va produir en 4 pacients (13%) del grup TCZ i en 4 pacients (12%) del grup de tractament estàndard. La taxa d'infecció va ser menor en pacients tractats amb una única dosi de TCZ (9%) en comparació amb pacients que van ser tractats amb dues dosis de TCZ (33%) ($p = 0,06$). La taxa de trombosi pulmonar va ser del 6% ($n=2$) en el grup de pacients tractats amb TCZ i del 9% ($n=3$) en el grup de tractament estàndard ($p = 0,99$).</p> <p><u>Limitacions:</u> El disseny va ser observacional retrospectiu i va incloure un número reduït de pacients. No es va realitzar una comparació ajustada en funció dels factors de risc de confusió entre els dos grups.</p>
<p>Capra R, De Rossi N, Mattioli F, Romanelli G, Scarpazza C, Sormani MP, et al. Impact of low dose tocilizumab on mortality rate in patients with COVID-19 related pneumònia. Eur J Intern Med 2020; 76: 31-35.</p> <p>Consulta: 14/06/2020</p> <p>Disponible a:</p> <p>https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7219361/pdf/main.pdf</p>	<p>Cohort retrospectiva</p>	<p>TCZ + tractament estàndard vs. No TCZ + tractament estàndard</p>	<p><u>Localització:</u> Un centre de Brescia (Montichiari Hospital) a Itàlia.</p> <p><u>Criteris de selecció dels pacients:</u> El criteris d'inclusió van ser tenir almenys una de les condicions següents: 1) freqüència respiratòria ≥ 30 respiracions/min; 2) saturació d'oxigen capil·lar perifèric (SpO2) $\leq 93\%$ a aire ambient; 3) PaO2/FiO2 ≤ 300 mmHg. No es van incloure els pacients amb insuficiència respiratòria que necessitessin una ventilació mecànica. Es van considerar només els casos confirmats de COVID-19, definits per un resultat positiu en RT-PCR. La radiografia de tòrax va mostrar en tots els pacients opacitats pulmonars bilaterals que no van ser explicades per insuficiència cardíaca congestiva o altres formes de sobrecàrrega de volum. Es van excloure els pacients amb augments de transaminases 5 vegades \geq límit superior del valor normal i/o neutròfils <500/mmc o les plaquetes <50.000/mmc.</p> <p><u>Tractament:</u> 1) un grup tractat amb una dosi de TCZ en un termini de 4 dies des de l'ingrés, a més de l'atenció estàndard. No es va especificar la dosi de TCZ; 2) i un grup control amb tractament estàndard. Tots els pacients van rebre HCQ (400 mg diaris) i lopinavir/ritonavir (800 mg/200 mg diaris) com a tractament estàndard.</p> <p><u>Variable principal:</u> La taxa de supervivència en pacients tractats amb tocilizumab i</p>

Referència	Disseny	Fàrmacs	Resum principals característiques dels estudis
			<p>controls.</p> <p>Resultats: Es van incloure 85 pacients, dels que 23 van rebre l'atenció estàndard, mentre que 62 pacients van rebre TCZ a més de l'atenció estàndard. Els pacients tractats amb TCZ tenien una edat mediana (RIQ) de 63 anys (54-73), dels quals 45 (73%) eren homes; i els pacients del grup control tenien una edat mediana (RIQ) de 70 (55-80) anys, dels quals 19 (83%) eren homes.</p> <p>En una anàlisi ajustat segons les característiques clíniques inicials, els pacients tractats amb TCZ van tenir una taxa de supervivència significativament major que els pacients del grup control (HR 0,035; IC del 95% 0,004 a 0,347; p = 0,004). Dos dels 62 pacients (3,2%) del grup TCZ i 11 dels 23 pacients (47,8%) del grup control van morir. Es van recuperar i van ser donats d'alta 23 pacients (92%) del grup tractat amb TCZ i 8 pacients (42,1%) del grup control. La funció respiratòria va millorar en el 64,8% de les observacions dels 37 pacients del grup TCZ que encara estaven hospitalitzats, mentre que el 100% de les observacions dels 4 pacients del grup control va empitjorar i van necessitar ventilació mecànica. No es va descriure infeccions.</p> <p>Limitacions: El disseny va ser observacional retrospectiu i va incloure un número reduït de pacients.</p>
<p>Guaraldi G, Meschiari M, Cozzi-Lepri A, Milic J, Tonelli R, Menozzi et al. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. Lancet 2020 https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30173-9.</p> <p>Consulta: 28/06/2020</p> <p>Disponible a: https://www.thelancet.com/journals/lanrhe/article/PIIS2665-9913(20)30173-9/fulltext</p>	<p>Cohort retrospectiva</p>	<p>TCZ + tractament estàndard vs. Tractament estàndard</p>	<p>Localització: Tres centres terciaris de Bolonya i Reggio Emilia i un centre de Modena a Itàlia.</p> <p>Criteris de selecció dels pacients: El criteri d'inclusió: 1) pacients adults ≥ 18 anys amb COVID-19, confirmada per PCR que van ser ingressats als centres de Bolonya i Reggio Emilia entre el 21 de febrer i el 24 de març de 2020 i al centre de Mòdena entre el 21 de febrer i el 30 d'abril de 2020 (després que els revisors sol·licitessin una ampliació de seguiment, que només era possible al centre de Mòdena); 2) amb una pneumònia greu, definida per tenir com a mínim com una de les següents característiques: freqüència respiratòria ≥ 30 respiracions per minut, SaO₂ < 93% a l'aire ambient, PaO₂/FiO₂ < 300 mm Hg a l'aire ambient o una disminució > 30% en les 24 hores prèvies durant l'ingrés hospitalari i infiltrats pulmonars > 50% en 24-48 h.</p> <p>Els criteris d'exclusió van ser: 1) pacients amb una infecció coexistent diferent de COVID-19; 2) una relació PaO₂/FiO₂ > 300 mm Hg; 3) ús crònic o actual de glucocorticoides; 4) antecedents de reaccions al·lèrgiques greus a anticossos monoclonals; 5) neutròfils < 500/μL; 6) plaquetes < 50×10^9; 7) diverticulitis activa, malaltia inflamatòria intestinal o una altra malaltia simptomàtica del tracte gastrointestinal que pugui predisposar els pacients a la perforació intestinal; 8) i insuficiència hematològica, renal o hepàtica greu.</p> <p>Tractament: 1) un grup de pacients va rebre TCZ per via intravenosa (iv) una dosi de 8 mg/kg de pes corporal (fins a un màxim de 800 mg) administrat dues vegades, i la segona dosi 12 hores després de la primera dosi. La formulació subcutània (sc) es va utilitzar quan hi havia escassetat de la formulació intravenosa, a dosi de 162 mg en dues dosis simultànies, una a cada cuixa (és a dir, 324 mg en total). Els tractament estàndard va incloure oxigen, hidroxicloroquina (400 mg dos cops el primer dia, seguit de 200 mg dues vegades al dia els dies 2-5), ajustat per a la depuració de creatinina estimada per un algorisme de malaltia renal crònica, azitromicina (500 mg una vegada al dia durant 5 dies) a criteri del metge quan se sospita una superinfecció</p>

Referència	Disseny	Fàrmacs	Resum principals característiques dels estudis
			<p>respiratòria bacteriana, lopinavir/ritonavir (400/100 mg dos cops al dia) o darunavir-cobicistat (800/150 mg una vegada al dia) durant 14 dies i heparina de baix pes molecular per a la profilaxi de trombosi de venes profundes segons pes corporal i funció renal; 2) un altre grup va rebre només el tractament estàndard</p> <p>Variable principal: Va ser una variable composta de mort o ventilació mecànica invasiva. Les indicacions per a la ventilació mecànica van ser fracàs neurològic (és a dir, alteració de la consciència amb una puntuació > 10 a l'escala de coma de Glasgow), insuficiència cardiovascular (és a dir, requeriment de fàrmacs vasopressors o canvis importants en ECG, incloent arrítmia o canvis en la fase de repolarització) i fallada respiratòria, definida per la presència d'almenys dos dels criteris següents: freqüència respiratòria \geq 30 respiracions per minut, angoixa respiratòria amb l'activació dels músculs respiratoris accessoris, necessitat de $FiO_2 \geq 80\%$ per mantenir un nivell de SaO_2 del 90%, o una relació $PaO_2/FiO_2 < 100$ mm Hg.</p> <p>Resultats: Es van incloure 544 pacients, dels que 179 van rebre un tractament estàndard i TCZ (91 per via subcutània, i 88 per via intravenosa) i 365 només tractament estàndard. Els pacients tractats amb TCZ sc tenien una edat mediana (RIQ) de 67 anys (55-73), dels quals 63 (69%) eren homes; els pacients tractats amb TCZ iv tenien una edat mediana (RIQ) de 63 anys (54-72), dels que 64 (73%) eren homes; i els pacients del grup que feia només tractament estàndard tenien una edat mediana (RIQ) de 69 (57-78) anys, dels quals 232 (64%) eren homes.</p> <p>Van necessitar ventilació mecànica 33 (18%) pacients dels tractats amb TCZ, 16 (18%) dels que es va administrar per via iv i 17 (19%) dels que es va administrar per via sc, i 57 (165) dels que feien només tractament estàndard ($p=0,41$).</p> <p>Van morir 13 (7%) pacients dels tractats amb TCZ, 6 (7%) dels que es va administrar per via iv i 7 (8%) dels que es va administrar per via sc, i 73 (20%) dels feien només tractament estàndard ($p<0,0001$).</p> <p>En una anàlisi ajustada per sexe, edat, centre, durada dels símptomes i puntuació SOFA, el tractament amb TCZ es va associar amb un risc reduït de ventilació mecànica o mort invasiva (HR 0,61; IC 95% 0,40–0,92; $p = 0,020$).</p> <p>Un total de 24 (13%) pacients de pacients tractats amb TCZ se'ls va diagnosticar de noves infeccions, enfront de 14 (4%) dels pacients que només van fer un tractament estàndard ($p < 0,0001$).</p> <p>Limitacions: El disseny va ser observacional retrospectiu, i es van observar diferències entre els grups com l'edat dels pacients atès que els pacients que només van rebre tractament estàndard eren de més edat, i també hi havia entre aquests pacients una major proporció de dones. Els pacients que van rebre TCZ es van seleccionar principalment en funció de la disponibilitat del fàrmac (que va ser intermitent durant el període d'estudi per motius de manca de subministrament), i es van seleccionar els pacients més compromesos amb menors valors de PaO_2/FiO_2 i puntuacions de SOFA més altes en comparació amb els que feien només el tractament estàndard. Una altra limitació és que tot i que les mesures de les principals variables que podien estar ser factors de confusió (sexe, edat, puntuació SOFA, durada dels símptomes i índex de comorbiditat de Charlson) estaven disponibles per a tots els participants, això no va ser així per a alguns dels biomarcadors d'inflamació i coagulació, que només estaven disponibles pels pacients</p>

Referència	Disseny	Fàrmacs	Resum principals característiques dels estudis
			<p>d'un centre. El personal implicat sabia quins pacients estaven rebent TCZ i, per tant, aquest coneixement podia haver provocat una variabilitat en la decisió de fer una ventilació invasiva (és a dir, una decisió més ràpida per als pacients que només feien el tractament estàndard). A més, la indicació de fer la ventilació mecànica, si bé pot estar condicionada per criteris de protocols, encara es basa en el judici clínic, que pot variar segons l'experiència i la disponibilitat de recursos. El personal de la UCI implicat en l'estudi compartia protocols i recursos similars. Finalment, a causa del curt període de seguiment, no es va poder valorar la seguretat a llarg termini i els efectes adversos.</p>
<p>Quartuccio L, Sonaglia A, McGonagle D, Fabris M, Peghin M, Pecort D, et al. Profiling COVID-19 pneumonia progressing into the cytokine storm syndrome: results from a single Italian centre study on tocilizumab versus standard of care. <i>J Clin Virol</i> 2020; 129: 104444.</p> <p>https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104444</p> <p>Consulta 28/06/2020</p> <p>Disponible a:</p> <p>https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1386653220301864?via%3Dihub</p>	<p>Cohort retrospectiva</p>	<p>TCZ vs. Tractament estàndard</p>	<p>Localització: Un centre de la ciutat d'Udine a Itàlia.</p> <p>Criteris de selecció dels pacients: Els pacients amb COVID-19 que de forma consecutiva van ser ingressats a l'hospital del 29 de febrer al 6 d'abril del 2020.</p> <p>Tractament: Els pacients es van classificar en dos grups: 1) el primer grup amb pacients que van desenvolupar una malaltia greu de COVID-19 que es considerava adequada per a TCZ a dosi de 8 mg/kg per via intravenosa en una única infusió; 2) el segon grup amb pacients que van rebre teràpia de suport estàndard. En els pacients tractats amb TCZ tots van rebre tractament antiviral i un 40% corticoides.</p> <p>Variable principal: No es especificar. Es van avaluar variables analítiques i bioquímiques (recomptes de neutròfils, limfòcits, PCR, IL-6), ventilació mecànica invasiva, infeccions bacterianes i mortalitat.</p> <p>Resultats: Es van incloure 111 pacients, dels que 42 van ser tractats amb TCZ i 69 amb tractament estàndard. Els pacients tractats amb TCZ tenien una edat mitjana (DE) de 62,4 anys (12), dels quals 33 (79%) eren homes; i els pacients del grup que feia tractament estàndard tenien una edat mitjana (DE) de 56,2 (14) anys, dels quals 44 (64%) eren homes.</p> <p>En els pacients tractats amb TCZ, 26 (62%) casos van ser ventilats i es van produir tres (7%) morts (amb un seguiment mitjà de 17,8 ± 10,6 dies): 7 de 26 casos restants amb ventilació no van millorar, i 17 de 26 van desenvolupar superinfecció bacteriana. Es va produir un cas mortal dels 15 casos amb ventilació no invasiva i un cas d'una greu superinfecció bacteriana. En els 69 casos amb tractament estàndard, no hi va haver casos mortals ni complicacions bacterianes. En el grup tractat amb TCZ els pacients ventilats van tenir més augments de PCR i IL-6 basals ($p < 0,0001$) i recompte de neutròfils més elevats ($p = 0,04$) i nivells de limfòcits inferiors ($p = 0,001$) respecte als pacients no ventilats.</p> <p>Limitacions: El disseny va ser observacional retrospectiu, d'un únic centre, les característiques dels pacients dels dos grups van ser diferents, i amb manca de dades. No es pot proporcionar cap conclusió sobre l'eficàcia i la seguretat del tractament utilitzat. Sis pacients van ser traslladats d'altres hospitals de manera que els valors inicials des del primer ingrés no estaven disponibles. Al voltant del 50% del grup tractats amb TCZ van ser ingressats a la UCI en un termini de 24 hores després de l'ingrés, de manera que ja presentaven una malaltia més greu en el moment de l'ingrés. El seguiment va començar des de l'ingrés a l'hospital, però, només 6 pacients van ser traslladats d'altres hospitals. No es va fer cap mesura de càrrega viral.</p>

Referència	Disseny	Fàrmacs	Resum principals característiques dels estudis
<p>Price CC, Altice FL, Shyr Y, Koff A, Pischel L, Goshua G, et al. Tocilizumab treatment for cytokine release syndrome in hospitalized patients: survival and clinical outcomes. Chest 2020</p> <p>https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.06.006</p> <p>Consulta 28/06/2020</p> <p>Disponible a:</p> <p>https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(20)31670-6/pdf</p>	Cohort retrospectiva	TCZ	<p>Localització: Un centre a New Haven (Connecticut) a Estats Units.</p> <p>Criteris de selecció dels pacients: Els pacients adults ≥ 18 anys amb infecció SARS-CoV-2 confirmada per PCR durant el període d'observació de 21 dies es van identificar mitjançant el registre mèdic electrònic. Es va utilitzar un algoritme que va recomanar inicialment TCZ per a pacients ingressats que van complir criteris per a malalties greus, definit com a rebre oxigen suplementari $SpO_2 \geq 3L$ per mantenir $SpO_2 > 93\%$; es van incloure en aquest grup pacients amb malaltia crítica (és a dir, que necessiten ventilació mecànica). A mesura que va evolucionar l'experiència de tractament, els metges van prescriure cada cop més TCZ per tractar pacients no greus.</p> <p>Tractament: TCZ es va administrar per via intravenosa a dosi de 8 mg/kg, per no superar els 800 mg; es podia donar una segona dosi si l'índex de massa corporal marcadament elevat (IMC).</p> <p>Variable principal: La supervivència als 14 dies. Les variables secundàries incloïen els dies de ventilació mecànica i la resposta de la tempesta de citocines després de l'inici del tractament amb TCZ.</p> <p>Resultats: Es van incloure 239 pacients amb una edat mediana (rang) de 64 anys (22-99), dels que 125 (53%) eren homes.</p> <p>La malaltia greu respecte a la no greu es va associar amb menor supervivència (78% davant 93%; $p < 0,001$), major proporció requerint ventilació mecànica (44% vs 5%; $p < 0,001$) i una mediana de més dies amb ventilació mecànica (5,5 vs 1,0; $p = 0,003$). Els pacients amb TCZ van ser el 90% dels pacients greus; El 44% dels pacients no greus van rebre TCZ per una tempesta de citocines en evolució. Els pacients amb malaltia greu tenien a l'ingrés nivells més elevats de PCR (120 vs 71 mg/L; $p < 0,001$), van rebre TCZ més aviat (2 vs. 3 dies; $p < 0,001$), però la supervivència va ser similar a la de persones no greus (83% vs. 91 %; $p = 0,11$). En els pacients amb TCZ que necessitaven ventilació mecànica, la supervivència va ser del 75% (IC del 95% = 64%-89%). Després de TCZ, es van produir pocs esdeveniments adversos, l'oxigenació i els biomarcadors inflamatoris (PCR, IL-6) van millorar; no obstant això, els nivells de D-dímer i sIL2R van augmentar significativament. Després de controlar l'edat, la supervivència en negres i hispans va ser significativament superior a la dels blancs ($p = 0,002$).</p> <p>Limitacions: El disseny va ser observacional retrospectiu, d'un únic centre, les característiques dels pacients dels pacients amb malaltia greu i no greu van ser diferents.</p>
<p>Somers EC, Eschenauer GA, Troost JP, Golob JL, Gandhi TN, Wang L, et al. Tocilizumab for treatment of mechanically ventilated patients with COVID-19. Clinical Infectious Dis 2020; c1aa954</p> <p>doi:https://doi.org/10.1093/cid/c1aa954</p> <p>Consulta 11/07/2020</p> <p>Disponible a:</p>	Cohort retrospectiva	TCZ vs. No TCZ	<p>Localització: Un centre a Michigan (Michigan Institute for Clinical and Health Research) als Estats Units.</p> <p>Criteris de selecció dels pacients: Els criteris d'inclusió van ser: pacients ingressats per una pneumònia greu de COVID-19, confirmada per PCR i que requerien ventilació mecànica invasiva. ventilació. Els pacients d'exclusió van ser pacients d'edat < 16 anys, intubats per afeccions no relacionades amb COVID-19 o inclosos en assaig clínic amb sarilumab. També es van excloure els pacients no tractats amb TCZ que van morir abans de l'oportunitat de rebre tractament amb TCZ segons criteris institucionals (48 hores després de la intubació).</p>

Referència	Disseny	Fàrmacs	Resum principals característiques dels estudis
<p>https://academic.oup.com/cid/article/doi/10.1093/cid/ciaa954/5870306</p>			<p>Aquesta anàlisi es centra en els resultats comparatius dels pacients ventilats mecànicament que van rebre tocilizumab i dels que no. Es van excloure pacients no tractats que van morir abans de l'oportunitat de rebre tractament amb tocilizumab segons criteris institucionals (en 48 hores després de la intubació) per minimitzar el biaix de temps immortal</p> <p>Tractament: 1) un grup va rebre TCZ que es va administrar per via intravenosa a una única dosi de 8 mg/kg (màxim 800 mg); 2) un altre grup no va rebre TCZ. Durant el període d'estudi, es va fer un assaig clínic amb sarilumab. Tot i això, atès els criteris estrictes d'elegibilitat d'estudi i els requisits de protocol, es va considerar l'ús de TCZ en pacients que no eren elegibles per a l'assaig.</p> <p>Variable principal: La supervivència. Les variable secundària va ser l'estat clínic als 28 dies avaluat amb una escala ordinal de 6 categories de gravetat de la malaltia: (1) alta hospitalària, (2) hospitalitzat sense ventilació mecànica i sense sobreinfeccions, (3) hospitalitzat sense ventilació mecànica i amb sobreinfeccions, (4) hospitalitzat amb ventilació mecànica i sense sobreinfeccions, (5) hospitalitzat amb ventilació mecànica i amb sobreinfeccions, (6) defunció.</p> <p>Resultats: Es van incloure 154 pacients, dels que 78 van rebre TCZ i 76 no van rebre TCZ. L'edat mitjana (DE) dels pacients va ser de 58 anys dels que 102 (64%) eren homes. L'edat mitjana (DE) dels pacients tractats amb TCZ va ser de 55 (15) anys, dels que 53 (68%) eren homes, i la dels no tractats va ser de 60 (14,5) anys, dels que 49 (64%) eren homes. En un model ajustat TCZ es va associar amb una reducció del 45% del risc de mort (HR 0,55; IC 95% 0,33- 0,90) i un millor estat clínic (OR per increment d'1 categoria: 0,59; IC 95% 0,36,-0,95). Tot i que TCZ es va associar amb una proporció més gran de pacients amb sobreinfeccions (54% vs. 26%; p <0,001), no hi havia diferència en la taxa de mortalitat als 28 dies entre els pacients tractats amb TCZ que tenien sobreinfeccions enfront dels que no tenien (22% vs. 15%; p = 0,42).</p> <p>Limitacions: El disseny va ser observacional retrospectiu, d'un únic centre, algunes característiques basals dels pacients dels dos grups van ser diferents, atès que els pacients tractats amb TCZ eren més joves (mitjana 55 a 60 anys), menys propensos a tenir malaltia pulmonar crònica (10% vs. 28%) i tenien menors valors de dímer D (mediana 2,4 front 6,5 mg / dL), mancava informació d'algunes variables, i es van seleccionar un grup de pacients amb ventilació mecànica i que no podien ser inclosos en un assaig clínic que avaluava l'eficàcia de sarilumab.</p>
<p>Vo A, Bluen B, Le C, Gaultier C, Huang E, Smith EA, et al. Compassionate use of tocilizumab for threatment of SARS-CoV-2 pneumonia. Clin Infect Dis 2020, cia812 https://doi.org/10.1093/cid/ciaa812 Consulta: 29/06/2020 Disponible a: https://academic.oup.com/cid/article/doi/10.1093/cid/ciaa812/5861638</p>	Cohort retrospectiva	TCZ	<p>Localització: Un centre a Los Angeles (Cedars-Sinai Medical Center) als Estats Units.</p> <p>Criteris de selecció dels pacients: Els criteris d'inclusió van ser: 1) pacients amb pneumònia confirmada per SARS-CoV-2 mitjançant PCR; 2) amb determinació de IL-6, PCR, ferritina, dímer D, LDH i troponina I); 3) i que compleixin els criteris següents: signes de compromís respiratori (taquipnea, dispnea) ó SpO2 <90% ó augment dels requeriments d'oxigen durant 24 hores, més ≥ 2 dels següents predictors de malaltia greu: IL-6 > 10 pg/ml, PCR > 35 mg/L, ferritina > 500-600 ng/ml, D-dímer > 1 mcg/L, ràtio de neutròfils-limfòcits > 4, LDH > 200 U/L, augment de troponina en un pacient sense malaltia cardíaca coneguda.</p> <p>Tractament: Dosi única de TCZ de 400 mg per injecció intravenosa. Tots els pacients</p>

Referència	Disseny	Fàrmacs	Resum principals característiques dels estudis
			<p>van rebre azitromicina i 26 van rebre hidroxiclороquina. Set pacients (4 dels quals requerien ventilació mecànica en el moment de l'administració de TCZ) també van ser inclosos en un assaig controlat amb placebo que investigava l'ús de remdesivir; la seva tasca de tractament va ser cegada i es desconeixia).</p> <p><u>Variable principal:</u> No es va especificar. Es va avaluar la mortalitat, alta hospitalària, signes vitals, consum de vasopressors, requeriments d'oxigen, valors analítics i bioquímics i els efectes adversos.</p> <p><u>Resultats:</u> Es van incloure 27 pacients, amb una edat mediana (RIQ) de 63 (51-75, edat mínima 37 i màxima 89) anys, dels que 23 (85%) eren homes. Un total de 21 (77,8%) pacients van requerir ventilació mecànica a l'inici del tractament. D'aquests 21 pacients al darrer seguiment, 15 van ser extubats, dels que 9 (33%) pacients van ser donats d'alta amb una mediana (RIQ) de 14 (4-10) dies. Dos pacients van morir, i 4 pacients continuaven intubats en el darrer seguiment amb una mediana (RIQ) de 15 (12-20) dies. Dels 6 pacients que no estaven amb ventilació mecànica a l'inici del tractament amb TCZ, 1 pacient es va deteriorar i va precisar ventilació mecànica al 4 dies i posteriorment va ser extubat als 7 dies, i dels altres cinc 4 van ser donats d'alta. Es van observar reduccions significatives de la temperatura i de la PCR després d'administrar TCZ. No obstant això, quatre pacients no van mostrar disminucions ràpides de la PCR, dels quals tres no van tenir milloria clínica. Els requisits d'oxigen i vasopressors van disminuir durant la primera setmana després del tractament amb TCZ</p> <p><u>Limitacions:</u> El disseny va ser observacional retrospectiu, d'un únic centre, sense un grup control, amb un número reduït de casos. La dosi de TCZ va ser menor a la dosi recomanada. El temps de seguiment va ser curt i no es pot descartar que mortalitat pogués augmentar amb un seguiment més llarg, tot i que el percentatge de morts d'aquesta sèrie sembla inferior al observat en altres. Tots els pacients van ser tractats amb almenys una altra teràpia que ha estat investigada per al tractament de COVID-19, incloent hidroxiclороquina, azitromicina i/o remdesivir.</p>
<p>Perrone F, Piccirillo MC, Ascierto PA, Salvarini C, Parrella R, Marata AM, et al. Tocilizumab for patients with COVID-19 pneumonia. The TOCIVID-19 prospective phase 2 trial. medRxiv Preprint Consulta: 13/07/2020 Disponible a: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.01.20119149v2</p>	<p>Cohort retrospectiva</p>	<p>TCZ vs. No TCZ</p>	<p><u>Localització:</u> 185 centres hospitalaris a Itàlia.</p> <p><u>Criteris de selecció dels pacients:</u> Els criteris d'inclusió van ser: pacients hospitalitzats diagnosticats d'infecció per SARS-CoV-2 per PCR i amb pneumònia, amb saturació d'oxigen $\leq 93\%$ a l'aire ambient o necessitat de suport d'oxigen o ventilació mecànica no invasiva o invasiva. Els criteris d'exclusió van ser hipersensibilitat coneguda a TCZ, infeccions actives conegudes o d'altres afeccions clíniques que no es poguessin tractar ni resoldre segons el judici del clínic i contraindicat TCZ, ALT / AST > 5 vegades el límit superior de la normalitat, neutròfils <500 / mmc, plaquetes <50.000 / mmc, diverticulitis intestinal o perforació.</p> <p><u>Tractament:</u> La dosi de TCZ va ser de 8 mg/kg fins a un màxim de 800 mg per dosi. Es va fer una segona administració de TCZ (mateixa dosi) 12 hores després de la primera si la funció respiratòria no s'havia recuperat, a criteri de l'investigador.</p> <p><u>Variable principal:</u> La taxa de letalitat als 14 i 30 dies (variable co-primària).</p> <p><u>Resultats:</u> Dels 301 pacients seleccionats en la fase de l'estudi, 180 (59,8%) van rebre TCZ dels que 101 (56%) eren > 60 anys, i 149 (82,85) eren homes. La taxa de letalitat van ser del 18,4% (IC 95%, 13,6-24,0, p = 0,52) als 14 dies i del 22,4% (IC</p>

Referència	Disseny	Fàrmacs	Resum principals característiques dels estudis
			<p>97,5%: 17,2-28,3, $p < 0,001$) als 30 dies. L'anàlisi de regressió logística multivariable suggereix que TCZ pot ser més eficaç en pacients que no necessiten suport respiratori mecànic.</p> <p><u>Limitacions:</u> El disseny va ser observacional retrospectiu, sense aleatorització. La disponibilitat de TCZ va ser limitada durant el període d'estudi amb una elevada demanda del tractament. Per aquest motiu podia haver un biaix d'indicació atès que els metges podrien optar per tractar preferentment pacients amb pronòstic pitjor, i un biaix de temps, perquè l'administració del tractament es va retardar en comparació amb la data de demanda, i només podrien rebre els pacients que sobrevisquessin més temps. En realitat, aquest últim esbiaixat va ser particularment evident a l'anàlisi de 14 dies. Per minimitzar els dos biaixos es va aplicar un model de regressió logística multivariable, exclouent els pacients que rebien el fàrmac més tard de tres dies del registre i ajustant-se per als factors que afectessin la indicació del tractament. A més, també es van tractar pacients amb corticosteroides de forma simultània. Hi havia una manca de moltes dades i es van eliminar dades de centres que proporcionaven informació per a menys del 25% dels pacients.</p>
<p>Martinez-Sanz J, Muriel A, Ron R, Herrera S, Pérez-Molina JA, Moreno S, Serrano-Villar S. Effects of tocilizumab on mortality in hospitalized patients with COVID-10: A multicenter cohort study. medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.06.08.20125245</p> <p>Consulta 13/07/2020</p> <p>Disponible a: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.08.20125245v1</p>	Cohort retrospectiva	TCZ	<p><u>Localització:</u> 17 hospitals a Madrid.</p> <p><u>Criteris de selecció dels pacients:</u> Els criteris d'inclusió van ser pacients hospitalitzats diagnosticats de COVID-19 confirmada per prova PCR del 31 de gener al 23 d'abril del 2020. Els criteris d'exclusió van ser pacients d'edat menor de 18 anys i pacients que van morir o van ser traslladats a una altra hospital en les 24 hores posteriors a l'ingrés al servei d'urgències.</p> <p><u>Tractament:</u> 1) un grup tractat amb TCZ, amb una dosi que no va ser establerta prèviament, que depenia del criteri clínic dels metges; 2) i un grup control no tractat amb TCZ.</p> <p><u>Variable principal:</u> El temps des del primer dia d'hospitalització fins a la mort. La variable secundària va ser un esdeveniment compost que va incloure l'ingrés a la UCI o la mort.</p> <p><u>Resultats:</u> Es van incloure 1.229 pacients, dels que 260 van ser tractats amb TCZ i 969 eren el grup control. L'edat mediana dels pacients tractats amb TCZ va ser de 65 anys (73% homes), i la dels pacients del grup control va ser de 68 anys (59% homes). En els models d'anàlisi ajustats, es va detectar una interacció significativa entre l'ús de TCZ i els nivells elevats de proteïna C reactiva. TCZ es va associar amb disminució del risc de mort (HR 0,34, IC 95% 0,16–0,72, $p = 0,005$) i ingrés a la UCI o mort (HR 0,38, IC 95% 0,19–0,81, $p = 0,011$) entre els pacients amb concentracions de proteïna C reactiva inicial > 150 mg/L, però no entre els que tenien concentracions ≤ 150 mg / L.</p> <p><u>Limitacions:</u> El disseny va ser observacional retrospectiu, sense aleatorització, amb variables de confusió no mesurades. No es pot descartar un biaix temporal de l'inici del tractament i un biaix per indicació del tractament amb TCZ.</p>
<p>Petrak RM, Skorodin NC, Van Hise NW, Fliegelman RM, Pinsky J, Didwania V et al. Tocilizumab as a Therapeutic Agent for Critically Ill Patients Infected with SARSCoV-2.</p>	Cohort retrospectiva	TCZ	<p><u>Localització:</u> 16 centres d'Estats Units als estats Illinois, Michigan, Missouri, i Georgia.</p> <p><u>Criteris de selecció dels pacients:</u> Els criteris d'inclusió van ser pacients hospitalitzats que tractats amb tocilizumab per una infecció per SARS-CoV-2 que van ser ingressats entre el 13/03/20 i el 16/04/20. Es van excloure els pacients pels que no es</p>

Referència	Disseny	Fàrmacs	Resum principals característiques dels estudis
<p>medRxiv Preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.06.05.20122622 Consultat: 18/07/2020 Disponible a: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.05.20122622v1.full.pdf</p>			<p>disposava de les seves dades.</p> <p>Tractament: Un grup tractat amb TCZ, amb una dosi que no va ser establerta prèviament, i que depenia del criteri clínic dels metges. La dosificació precoç es va definir com una dosi administrada abans o dins d'un dia d'intubació. La dosificació tardana es va definir com una dosi administrada un dia després de la intubació. En absència de ventilació mecànica, el temps de la dosi només estava relacionat amb la data d'ingrés del pacient.</p> <p>Variable principal: No es va especificar. Els paràmetres avaluats van ser l'ús de ventilació mecànica (VM), ús d'esteroides i vasopressors, i marcadors inflamatoris</p> <p>Resultats: Es van incloure 145 pacients amb una edat mitjana de 58,1 anys, i dels que un 64% eren homes, un 68,3% tenien comorbiditats i un 60% van rebre teràpia amb esteroides. Van ser donats d'alta un 48,3% dels pacients i van morir un 29,3%. Es va requerir ventilació mecànica en el 55,9%, dels que un 34,5% van morir. L'augment de la supervivència ($p < 0,001$) i evitar la ventilació mecànica es va associar ($p = 0,002$) es va associar amb la dosificació precoç.</p> <p>Limitacions: El disseny va ser observacional retrospectiu, sense un grup control, i sense una variable principal ben definida i especificada.</p>
<p>Jordan SC, Zakowski P, Tran HP, Smith EA, Gaultier C, Marques G, et al. Compassionate use of Tocilizumab for the treatment of SARS-CoV-2 Pneumonia. Clin Infect Dis 2020; ciaa182. Consultat: 18/07/2020 Disponible a: https://academic.oup.com/cid/article/doi/10.1093/cid/ciaa812/5861638</p>	Cohort retrospectiva	TCZ	<p>Localització: 1 centre d'Estats Units (Cedars Sinai a la ciutat de Los Angeles).</p> <p>Criteris de selecció dels pacients: Els criteris d'inclusió van ser pacients hospitalitzats amb una pneumònia per una infecció per SARS-CoV-2 confirmada amb saturació d'oxigen $< 90\%$ i necessitat de suport respiratori.</p> <p>Tractament: Un grup tractat amb una dosi única de 400 mg de TCZ per via intravenosa</p> <p>Variable principal: No es va especificar. Es van avaluar signes vitals, consum de vasopressor, requeriments d'oxigen i marcadors de lesions pulmonars agudes abans de tocilizumab i fins a 27 dies després de l'administració de TCZ, la necessitat de ventilació mecànica i els efectes adversos.</p> <p>Resultats: Es van incloure 27 pacients amb una edat mediana de 63 anys, i dels que un 85% eren homes, un 44% tenien hipertensió, un 33% malalties cròniques pulmonars, i un 14% diabetis. Vint-i-dos pacients van requerir ventilació mecànica; al darrer seguiment, 16 van ser extubades. Els esdeveniments adversos i els esdeveniments adversos greus van ser mínims, però es van produir dues morts (7,4%) que no van tenir relació amb tocilizumab.</p> <p>Limitacions: El disseny va ser observacional retrospectiu, amb un grup reduït de pacients, sense un grup control, i sense una variable principal ben definida i especificada.</p>
<p>Rossi B, Nguyen LS, Zimmermann P, Boucenna F, Dubret L, Baucher L, et al. Effect of tocilizumab in hospitalized patients with severe pneumònia COVID-19: a cohort study. medRxiv Preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.06.06.20122341</p>	Cohorts retrospectiva	TCZ vs. No TCZ	<p>Localització: 1 hospital de França (Robert Ballenger a Paris).</p> <p>Criteris de selecció dels pacients: Els criteris d'inclusió van ser pacients hospitalitzats amb una pneumònia greu per una infecció per SARS-CoV-2 confirmada amb saturació d'oxigen $< 96\%$ malgrat flux d'oxigen de 6L/min durant més de 6 hores. Es van excloure pacients amb ventilació mecànica i ingressats a cures intensives</p> <p>Tractament: 1) Un grup tractat amb una dosi única de 400 mg de TCZ per via intravenosa; 2) un grup control no tractat amb TCZ</p>

Referència	Disseny	Fàrmacs	Resum principals característiques dels estudis
<p>Consultat: 18/07/2020</p> <p>Disponible a:</p> <p>https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.06.20122341v1</p>			<p>Variable principal: Una variable composta que va incloure mortalitat per totes les causes i ventilació mecànica durant un període de seguiment de 28 dies</p> <p>Resultats: Es van incloure una cohort de 246 pacients, 106 pacients tractats amb TCZ i 140 pacients del grup control. L'edat (DE) dels pacients tractats amb TCZ va ser de 64 (13) anys i la del grup control de 70 (16,5) anys. Un 58% dels pacients del grup TCZ van ser homes i un 66% del grup control. En total, 105 (42,7%) pacients van presentar la variable principal, amb 71 (28,9%) morts durant el seguiment de 28 dies. En una anàlisi de propensity score es van aparellar 84 parells de pacients comparables. En la cohort de comparació (n = 168), TCZ es va associar amb menys casos de mort i ventilació mecànica (HR = 0,49, IC 95% 0,3 a 0,81; p = 0,005). Aquests resultats van ser similars a la cohort total (n = 246), amb l'anàlisi multivariable de Cox amb una associació protectora de TCZ respecte a la variable principal (HR ajustada 0,26; IC 95% 0,135 a 0,51; p = 0,0001),</p> <p>Limitacions: El disseny va ser observacional retrospectiu, realitzat en un únic centre, amb possibles factors de confusió pronòstics atès que es van observar diferències en variables pronòstiques i malgrat l'anàlisi multivariant ajustat. A la cohort total els pacients del grup TCZ eren més joves que els del grup control (64,3 ± 13,0 vs. 70,1 ± 16,5 anys, p <0,001), i es van tractar més amb antibiòtics (100% vs. 95,7%, p = 0,04) i amb corticoides (40,6% vs. 27,1%, p = 0,27)</p>
<p>Colaneri M, Bogliolo L, Valsecchi P, Sacchi P, Zuccaro V, Brandolino F, et al. Tocilizumab for treatment of severe COVID-19 patients: Preliminary results from SMAtteo COvid19 REgistry (SMACORE)</p> <p>Microorganisms 2020; 9(8):695</p> <p>doi: 10.3390/microorganisms8050695.</p> <p>Consulta:18/07/2020</p> <p>Disponible a:</p> <p>https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7285503/</p>	Cohort retrospectiva	TCZ vs. Tractament estàndard	<p>Localització: Un hospital d'Itàlia (IRCCS Policlinico San Matteo de Pavia).</p> <p>Criteris de selecció dels pacients: Els criteris d'inclusió van ser pacients adults amb pneumònia confirmada SARS-CoV-2 que estaven a l'hospital des del 14 de març (data en què TCZ estava disponible a l'hospital) fins al 27 de març del 2020. TCZ es va administrar segons els següents criteris: proteïna C-Reactiva (PCR) > 5 mg/dl, procalcitonina (PCTI) <0,5 ng/ml, pressió parcial arterial d'oxigen/oxigen de fracció inspirada (fiO2) <300 i alanina aminotransferasa (ALT) <500 U/L.</p> <p>Tractament: 1) Un grup tractat amb TCZ, que va fer una primera administració de 8 mg/kg (fins a un màxim de 800 mg per dosi) per via intravenosa, repetida després de les 12 h si no hi havia cap efecte advers després de la primera dosi;</p> <p>2) un grup de tractament estàndard que va rebre la combinació d'HCQ (200 mg d'oferta), azitromicina (500 mg una vegada), dosi profilàctica d'heparina de baix pes i metilprednisolona (una dosi d'1 mg/kg fins a un màxim de 80 mg) durant 10 dies.</p> <p>Variable principal: Admissió a la UCI i taxa de mortalitat als 7 dies. Les variables secundàries van ser la proporció normalitzada internacional (INR), ALT, proteïna PCR, limfòcits, neutròfils, plaquetes (PLT) i lactat deshidrogenasa (LDH). i els efectes adversos.</p> <p>Resultats: Es van avaluar 112 pacients (82 homes i 30 dones, amb una edat mitjana de 63,5 anys). Mitjançant una anàlisi segons un model <i>propensity score</i> els 21 pacients que van rebre TCZ es van comparar amb 21 pacients que van rebre el tractament estàndard. No es va detectar cap efecte advers després de l'administració TCZ. El tractament amb TCZ no va associar amb una disminució d'admissió a la UCI (OR 0,11; IC 95% 0,00 a 3,38; p = 0,22) o la taxa de mortalitat als 7 dies (OR 0,78; IC 95% 0,06 i 9,34; p = 0,84). L'anàlisi de les mesures de laboratori va mostrar interaccions significatives entre el temps i el tractament respecte a la proteïna C-</p>

Referència	Disseny	Fàrmacs	Resum principals característiques dels estudis
			<p>Reactive (CRP), l'alanina aminotransferasa (ALT), les plaquetes i els nivells internacionals de proporció normalitzada (INR). Amb el temps es va observar una variació en el recompte de limfòcits, independentment del tractament.</p> <p><u>Limitacions:</u> El disseny va ser observacional retrospectiu, realitzat en un únic centre, va incloure un número reduït de pacients, i amb possibles factors de confusió pronòstics malgrat l'anàlisi <i>propensity score</i>, perquè aquest procediment no és capaç de controlar l'efecte de variables no incloses en el model.</p>
<p>Kewan T, Covut F, Al-Jabhbeer M, Rose L, Gopalakrishnad KV, Akbik B. Tocilizumab for treatment of patients with severe COVID-19: A retrospective cohort study. EClinicalMedicine 2020:100418 Consulta: 18/97/2020 Disponible a: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7305505/pdf/main.pdf</p>	<p>Cohort retrospectiva</p>	<p>TCZ vs. No TCZ</p>	<p><u>Localització:</u> Un hospital d'Estat Units (Clínic Fairview Hospital de Cleveland).</p> <p><u>Criteris de selecció dels pacients:</u> Els criteris d'inclusió van ser pacients ingressats consecutivament entre el 13 de març del 2020 i l'abril del 19 del 2020. Els pacients amb infiltrats pulmonars i marcadors inflamatoris elevats van rebre una sola dosi de TCZ si no hi havia cap contraindicació.</p> <p>TCZ es va administrar a pacients amb COVID-19 en presència d'hipòxia, infiltrats pulmonars a la radiografia de tòrax, biomarcadors inflamatoris elevats (PCR > 3g / dl o ferritina > 400ng / ml), deteriorament clínic sense cap de les contraindicacions següents presents: infeccions bacterianes o fúngiques confirmades o sospitoses, recompte de plaquetes <100.000 / mm³, recompte de neutròfils <2000 / mm³ i alanina aminotransferasa (ALT) o aspartat aminotransferasa (AST) més de cinc vegades el límit superior del rang normal (50U /L per ALT i 40U L per AST).</p> <p><u>Tractament:</u> 1) Un grup tractat amb TCZ, a una dosi de 4-8 mg/kg fins màxim 400 mg per infusió intravenosa junt amb tractament estàndard (corticoides sistèmics, HCQ i azitromicina); 2) un grup de tractament estàndard sense TCZ</p> <p><u>Variable principal:</u> El temps per a la millora clínic, la durada de la ventilació invasiva i la durada del xoc circulatori que requereix suport vasopressor. temps per a la millora clínic, durada de la ventilació invasiva i durada del xoc circulatori que requereix suport vasopressor a les cohorts de TCZ vs. no TCZ. Hem considerat com a mesures de seguretat les complicacions infeccioses adquirides a l'hospital i la tendència d'AT i ALT per a les dues cohorts. Es van avaluar les complicacions infeccioses adquirides a l'hospital a les dues cohorts.</p> <p><u>Resultats:</u> Dels 51 pacients inclosos en l'anàlisi (edat mediana 65 anys, dels que 61% eren homes), 28 (55%) van rebre TCZ i 23 (45%) no van rebre TCZ. La cohort de TCZ va requerir més ventilació a l'inici del tractament (68% vs.22%) i durant l'hospitalització (75% vs. 48%)</p> <p>La mediana de temps de millora clínic de tots els pacients de la cohort de TCZ va ser de 6,6 dies i de tots els pacients de la cohort sense TCZ va ser de 7 dies (HR 1,14, IC 95%: 0,55 a 2,38). Entre els pacients que van necessitar ventilació mecànica la mediana de temps (RIQ) de millora clínic de la cohort de TCZ va ser 8 dies i de la cohort sense TCZ va ser de 13 dies (HR 1,83, IC 95% 0,57 s 5,84).</p> <p>La durada mediana del suport vasopressor de la cohort de TCZ va ser de 2 dies i de la cohort sense TCZ de 5 dies (p=0,039). La durada mediana de la ventilació mecànica invasiva de la cohort de TCZ de 7 dies i de la cohort sense TCZ de 10 dies (p = 0.11). La proporció d'infeccions adquirides a l'hospital van ser similars en la cohort de TCZ (18%) i de la cohort sense TCZ (22%).</p> <p><u>Limitacions:</u> El disseny va ser observacional retrospectiu, realitzat en un únic centre,</p>

Referència	Disseny	Fàrmacs	Resum principals característiques dels estudis
<p>Toniati P, Piva S, Cattalini N, Garrafa E, Regola F, Castelli F, et al. Tocilizumab for the treatment of severe COVID-19 pneumonia with hyperinflammatory syndrome and acute respiratory failure: A single center study of 100 patients in Brescia, Italy. <i>Autoimmunity Reviews</i> 2020; 19: 102568.</p> <p>Consulta: 19/07/2020</p> <p>Disponible a: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7252115/</p>	Cohort prospectiva	TCZ	<p>va incloure un número reduït de pacients amb un període de seguiment curt, i no va ser aleatoritzat amb possibles factors de confusió pronòstics (els pacients tractats amb TCZ van ser més joves).</p> <p><u>Localització:</u> Un hospital d'Itàlia (Spedali Civili University Hospital de Brescia).</p> <p><u>Criteris de selecció dels pacients:</u> Els criteris d'inclusió van ser pacients amb COVID-19 confirmada i pneumònia greu amb ADRS que requerien suport respiratori (entre el 9 de març i el 20 de març) i absència de contraindicació a TCZ, inclosa una infecció bacteriana sospitosa o confirmada, una diverticulitis activa o una perforació del tracte gastrointestinal, neutropènia ($0,500 \times 10^3$ cèl·lules/uL) i trombocitopènia (50×10^3 cèl·lules/uL).</p> <p><u>Tractament:</u> TCZ es va administrar a dosis de 8 mg/kg en dues perfusions intravenoses consecutives a interval de 12 h. Una tercera infusió va ser opcional basada en la resposta clínica.</p> <p><u>Variable principal:</u> La millora de la insuficiència respiratòria aguda avaluada mitjançant la puntuació de l'escala de gravetat respiratòria de Brescia COVID (EB) a les 24-72 hores i 10 dies després de l'administració de TCZ. Les puntuacions de l'EB tenen un recorregut de 0 a 8, amb les puntuacions més altes que indiquen una major gravetat.</p> <p><u>Resultats:</u> Es van incloure 100 pacients tractats (88 homes, 12 dones; edat mitjana: 62 anys), 43 van rebre TCZ a UCI, i 57 a la sala general ja que no hi havia llits de la UCI. D'aquests 57 pacients, 37 (65%) van millorar i van suspendre la ventilació no invasiva (NIV) (mediana EB 1 [IQR 0–2]), 7 (12%) pacients es van mantenir estables amb NIV i 13 (23%) pacients van empitjorar. (10 van morir, 3 van ser ingressats a la UCI). Dels 43 pacients atesos a la UCI, 32 (74%) van millorar (a 17 se'ls van ser retirar el ventilador i van ser donats d'alta a la sala, 1 (2%) es va mantenir estable (EB: 5) i 10 (24%) van morir (tots ells tenien una puntuació de l'EB ≥ 7 abans del TCZ). En general, als deu dies, es va millorar o estabilitzar l'estat respiratori en 77 (77%) pacients, dels quals 61 van mostrar una clara eliminació de les opacitats bilaterals difuses de la radiografia de tòrax i 15 van ser donades d'alta de l'hospital. L'estat respiratori va empitjorar en 23 (23%) pacients, dels quals 20 (20%) van morir. Tots els pacients presentaven limfopènia i nivells elevats de proteïna C-reactiva, fibrinogen, ferritina i IL-6 indicant una síndrome hiperinflamatòria. Durant els deu dies següents, es van registrar tres casos d'esdeveniments adversos greus: dos pacients van desenvolupar xoc sèptic i van morir, un tenia perforació gastrointestinal que requeria cirurgia urgent i estava viu el desè dia.</p> <p><u>Limitacions:</u> El disseny va ser observacional retrospectiu, realitzat en un únic centre, sense un grup control, va incloure un número reduït de pacients amb un període de seguiment curt, i no va ser aleatoritzat amb possibles factors de confusió.</p>
<p>Antwi-Amoabeng D, Kanji Z, Ford B, Beutler B, Riddle MS, Siddiqui F. Clinical outcomes in COVID-19 patients treated with tocilizumab: An individual patient data systematic review. <i>J Med Virol.</i> 2020;1–7.</p> <p>DOI: 10.1002/jmv.26038</p>	Revisió sistemàtica		<p><u>Localització:</u> No procedeix.</p> <p><u>Criteris de selecció:</u> Es va fer una cerca d'estudis a diferents bases de dades de PubMed, Embase i Medline del 22 d'abril de 2020 i de nou fins el 27 d'abril de 2020. Es van incloure els estudis de pacients amb un diagnòstic de COVID-19 confirmat per PCR que van rebre TCZ, sarilumab o siltuximab sols o a afegit al tractament estàndard. També es va afegir un estudi addicional en procés de revisió per una revista. Tots els estudis inclosos van informar de dades de pacients</p>

Referència	Disseny	Fàrmacs	Resum principals característiques dels estudis
<p>Disponibel a: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmv.26038</p>			<p>individuals. Es van excloure els comentaris, les cartes, les editorials, les directrius de societats científiques, els estudis no fets en humans i tots els estudis que no reportessin dades de pacients.</p> <p>Tractaments: 1) TCZ versus TCZ més l'atenció estàndard; 2) una dosi versus múltiples dosis de TCZ; 3) TCZ intravenosa versus injecció subcutània; 4) administració anterior o posterior; 5) administració a la sala d'hospital versus en la UCI; 6) administració en pacients ventilats versus no ventilats i teràpia concomitant.</p> <p>Variable principal: La mortalitat hospitalària Les variables secundàries que es van avaluar van ser les complicacions hospitalàries, taxes de recuperació, l'efecte de les característiques del pacient en el resultat primari i els canvis en els nivells de marcadors inflamatoris..</p> <p>Resultats: Es van seleccionar 11 estudis observacionals que van incloure 29 pacients, que la majoria eren homes (24; 82,8%), i la hipertensió arterial va ser la comorbiditat més freqüent (16; 48,3%). Durant una mitjana de 5,4 dies d'hospitalització van ser èxits a l'hospital 6 (20,7%) pacients. Entre els pacients supervivents, al voltant d'un 10% havien empitjorat la seva malaltia i un 17% es van recuperar. La complicació més freqüent va ser la síndrome de destres respiratòria aguda (8; 27,6%). El nivell IL-6 va ser significativament més alt després de l'inici de TCZ amb una mediana (RIQ) de 376,6 (148-900,6) pg/mL en comparació el valor basal de 71,1 (31,9 -122,8) pg/mL (p = 0,002). Els nivells mitjans (DE) de proteïna C-reactiva (PCR) van disminuir significativament després del tractament 24,6 (26,9) mg/L en comparació amb el valor basal de 140,4 (77) mg/L (p <0,0001). Les característiques demogràfiques dels pacients no es van diferenciar significativament entre els supervivents i els no supervivents.</p> <p>Limitacions: La petita mida de la mostra d'aquests estudis observacionals i l'heterogeneïtat dels resultats, inclosa l'escassetat de les dades de resultats clínics, limiten la generalització dels resultats d'aquest estudi..</p>
<p>Watad A, Bragazzi NL, Bridgewood Ch, Mansour M, Mahroum N, Ricco M, et al. Systematic review and meta-analysis of case-control studies from 7,000 COVID-19 Pneumonia patients suggests a beneficial impact of tocilizumab with benefit most evident in non-corticosteroid exposed subjects. (July 3, 2020)</p> <p>Consulta: 17/07/2020</p> <p>Disponible a SSRN: https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3642653</p>	<p>Revisió sistemàtica i metaanàlisi d'estudis cas-control</p>	<p>TCZ</p>	<p>Localització: No procedeix.</p> <p>Criteris de selecció: Es va fer una cerca d'estudis a diferents bases de dades (PubMed, MEDLINE, Scopus) i servidors de preimpresió (medRxiv i SSRN) des de la seva creació fins a l'1 de juliol de 2020 (PROSPERO CRD42020195690). Es van excloure les publicacions de casos o sèries de casos, estudis transversals, editorials, cartes a editor, comentaris, ressenyes (de qualsevol tipus).</p> <p>Tractaments: Es van definir diferents grups de tractament: 1) TCZ versus TCZ més l'atenció estàndard; 2) una dosi versus múltiples dosis de TCZ; 3) TCZ intravenosa versus injecció subcutània; 4) administració anterior o posterior; 5) administració a la sala d'hospital versus en la UCI; 6) administració en pacients ventilats versus no ventilats i teràpia concomitant.</p> <p>Variable principal: No es va especificar. Es van avaluar la taxa de mortalitat, la necessitat de ventilació mecànica, ingrés en UCI i infeccions bacterianes.</p> <p>Resultats: Es van incloure 19 estudis que van comptar amb 7.298 pacients (2.377 casos enfront de 4.921 controls). La teràpia que va incloure HCQ, antivirals, antibiòtics i corticoides es va equilibrar entre grups. L'ús de TCZ es va associar amb la reducció de la taxa de mortalitat (HR 0,41 IC 95%; 0,25-0,66; p <0,001)). L'estratificació segons l'ús de corticoides concomitants que podria emascarar el veritable efecte de TCZ l'efecte protector encara va ser més significatiu (HR 0,04; IC</p>

Referència	Disseny	Fàrmacs	Resum principals característiques dels estudis
			<p>95% 0,004-0,35, p <0,001). Es va observar una reducció de la admissió a la UCI (OR 0,16; IC 95% 0,06-0,43; p <0,001) i de la necessitat de ventilació mecànica (HR 0,49; IC 95% 0,30-0,81; p <0,01; estimació basada en un estudi) que van ser significatius. El risc d'infeccions va augmentar (OR 3,11; IC 95% 1,15-8,44; p=0,026; basat en estimacions no ajustades).</p> <p><u>Limitacions:</u> Els estudis inclosos van ser heterogenis i l'heterogeneïtat va ser alta per a tots els resultats d'interès, que es va abordar mitjançant meta-regressions i anàlisis de subgrups per donar a conèixer els determinants d'aquesta heterogeneïtat. Una altra limitació important ve donada per la inclusió d'estudis que, mancats de controls adequats, no van fer ajustaments per a factors de confusió, que emmascaren l'efecte potencial real de l'administració de TCZ. Generalment, el grup de pacients tractats amb TCZ va ser més jove que els dels pacients dels grups control, però també el grup de pacients tractats amb TCZ tenien valors més elevats dels paràmetres inflamatoris i més comorbiditats subjacents. Finalment, diversos estudis encara no s'havien publicat i no havien estat sotmesos a una revisió formal per parells.</p>
<p>Rubio-Rivas M, Mora-Luján JM, Montero A, Hons NA, Rello J, Corbella X. Beneficial and harmful of tocilizumab in sever COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Preprint medRxiv doi: https://doi.org/10.1101/2020.09.05.20188912 Disponible a: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.09.05.20188912v2.full.pdf</p>	<p>Revisió sistemàtica i metaanàlisi</p>	<p>TCZ vs. Tractament estàndard</p>	<p><u>Localització:</u> Es van incloure dades de diferents hospitals de països d'Amèrica i Europa, i en menor número de la Xina.</p> <p><u>Criteris de selecció:</u> Es van seleccionar estudis observacionals en qualsevol idioma amb resultats d'eficàcia i seguretat de l'ús de TCZ en adults hospitalitzats amb COVID-19. Les fonts de dades van ser les bases de dades de PubMed (a través de MEDLINE), Scopus i medRxiv de l'1 de gener al 21 d'agost de 2020. Els criteris d'inclusió van ser: 1) informar de dades sobre adults amb COVID-19, diagnosticats per PCR, ingressats a tot l'hospital o a les UCI; 2) ús de TCZ en COVID-19, ja sigui per via intravenosa o subcutània, a dosis recomanades de 400-800 mg o 162-324 mg, respectivament; 3) la recollida de dades de l'estudi va finalitzar després de l'1 de gener de 2020; 4) i l'estudi va proporcionar dades relacionades amb la mortalitat hospitalària per totes les causes com a resultat clínic primari especificat prèviament.</p> <p><u>Tractaments:</u> Es va comparar 1) TCZ; i 2) el tractament estàndard.</p> <p><u>Variable principal:</u> La mortalitat. Les variables secundàries van ser la necessitat d'ingrés a UCI, la durada hospitalària i les infeccions secundàries.</p> <p><u>Resultats:</u> Es van seleccionar 57 estudis, 27 van tenir un grup control i 30 no. Els pacients inclosos van ser 8.128 (4.021 tractats amb TCZ, a més de tractament estàndard (TE), i 4.107 només amb TE. La mortalitat agrupada va ser menor en el grup TCZ enfront del grup control, amb un risc relatiu (RR) de 0,73 (IC del 95% 0,57-0,93; p = 0,010). A les sales de l'hospital, els pacients del grup TCZ van ser traslladats a la unitat de cures intensives (UCI) en una proporció superior a la del grup control; no obstant això, la mortalitat a la UCI del grup TCZ va ser inferior a la del grup control. Les infeccions secundàries es van produir en una proporció més alta en pacients tractats amb TCZ. Entre els supervivents, la durada de l'estada va ser similar en ambdós grups.</p> <p><u>Limitacions:</u> 1) L'evidència va ser feble ja que els resultats de la metaanàlisi estan basats en estudis observacionals i no en assaigs clínics, i la majoria dels estudis van ser retrospectives.; 2) Les poblacions dels estudis van ser heterogènies, i no es poden descartar variacions en els criteris de selecció del tractament amb TCZ en els estudis inclosos, tot i que la majoria d'ells van</p>

Referència	Disseny	Fàrmacs	Resum principals característiques dels estudis
			<p>indicar l'ús de TCZ per tractar aquells pacients amb COVID-19 greu i estat hiperinflamatori sistèmic; 3) no es va poder avaluar amb detall diferents factors que influeixen en l'efecte de la TCZ i en els seus resultats clínics, com les característiques basals dels pacients inclosos, el temps mitjà des de l'aparició dels símptomes fins a l'administració de TCZ, la gravetat clínica de la malaltia en el moment de l'administració de TCZ, les dosis i la forma de l'administració utilitzada, el lloc hospitalari des d'on es va indicar la TCZ o l'ús de règims de medicaments concomitants, ja que els estudis inclosos no van proporcionar aquesta informació de manera uniforme; 4) la gran majoria dels estudis no van fer una anàlisi de subgrups segons l'edat, el sexe o les condicions subjacents, els tractaments concomitants, el requisit de ventilació mecànica o l'ingrés a UCI i les comparacions entre pacients ventilats i no ventilats; 5) hi va haver un ampli ventall de temps mitjà de seguiment després de l'administració de TCZ, que dificulta l'avaluació de la millora clínica, dels esdeveniments adversos d'aparició tardana i de la mortalitat real hospitalària en aquells pacients amb evolució prolongada. Per tant, alguns pacients que va ser considerats supervivents en alguns estudis podien haver mort posteriorment.</p>
<p>Rogdriguez-Baño J, Pachón J, Carratalà J, Ryan P, Jarrin I, et al. Treatment with tocilizumab or corticosteroids for COVID-19 patients with hyperinflammatory state: a multicentre cohort study (SAM-COVID-19). <i>Clinical Microbiology and Infection</i>, 2020 https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.08.010 Disponible a: https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(20)30492-4/abstract https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(20)30492-4/abstrac</p>	<p>Cohort retrospectiva</p>	<p>TCZ vs. Corticoides dosi intermèdies-altes vs. Polsos de corticoides vs. Tractament combinat vs. No tractament</p>	<p>Localització: 60 hospitals de l'estat espanyol Criteris de selecció: Els criteris de inclusió van ser pacients adults amb COVID19 que presentaven en una data específica (dia 0) almenys un criteri clínic i un de laboratori que suggereixen un estat hiperinflamatori. Els criteris clínics van ser (a) temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ i (b) augment del suport d'oxigen necessari per aconseguir una saturació d'$\text{O}_2 > 92\%$. Els criteris de laboratori van ser (a) ferritina $> 2000 \text{ ng / mL}$ o augment de $> 1000 \text{ ng / mL}$ des de l'admissió, (b) dímers D $> 1500 \mu\text{g / mL}$ (o dobles en 24h) i (c) IL6 $> 50 \text{ pg / mL}$. Els criteris d'exclusió van ser: ventilació mecànica el dia 0; variable final primari en ≤ 2 dia després del dia 0 (per tal d'evitar el biaix de temps immortal); decisió per escrit d'evitar qualsevol escalada del tractament mèdic abans del dia 0; ús previ de corticosteroides sistèmics, tocilizumab, altres medicaments immunomoduladors o immunoglobulines; i administració de tractament amb altres fàrmacs immunomoduladors diferents dels corticosteroides o del tocilizumab o amb immunoglobulines durant les primeres 48 hores després del dia 0. Tractaments: Es van definir 5 grups de tractament: 1) TCZ; 2) corticoides a dosi intermèdies o altes (CDIA); 3) polsos de corticoides (PC); 4) Tractament combinat (TCOM); 5) sense cap d'aquests tractaments (NT) Variable principal: La variable principal va ser combinada: necessitat d'intubació o mort dels pacients durant un període de seguiment de 21 dies. Resultats: Es van incloure 778 pacients. Els 88 pacients tractats amb TCZ, els 117 amb CDIA, els 78 amb PC i els 151 amb TCOMB, (és a dir un total de 434 feien algun tractament) que es van comparar amb 344 pacients NT. Van necessitar intubació o van ser èxits 10 (11,4%) pacients tractats amb TCZ, 27 (23,1%) tractats amb CDIA, 12 (15,4%) tractats amb PC, 40 (25,6%) tractats amb TCOM i 69 (21,1%) NT. Es va utilitzar un model d'anàlisi <i>propensity score</i> La HR de la necessitat d'intubació èxitus en els pacients tractats amb TCZ va ser de 0,32 (IC 95%, 0,22-0,47; $p < 0,001$), en els pacients amb CDIA de 0,82 (0,71-1,30; p</p>

Referència	Disseny	Fàrmacs	Resum principals característiques dels estudis
			<p>= 0,82), en els pacients amb PC de 0,61 (0,43-0,86; p = 0,006) i en els pacients amb TCOM de 1,17 (0,86-1,58; p = 0,30). TCZ també es va associar amb un menor risc de mort (HR 0,07; 0,02-0,17; p <0,001).</p> <p>Limitacions: L'estudi va ser observacional retrospectiu i malgrat el control de les variables de confusió, aquest control pot ser incomplet. No es van especificar els criteris per assignar els pacients als diferents braços de tractament, i es va utilitzar una àmplia gamma de règims de dosificació en els braços de corticoides. Els investigadors coneixien els tractaments que feien els pacients, la recollida dels efectes adversos no va ser exhaustiva i el període de l'estudi va ser durant el primer mes de la pandèmia a Espanya, i el maneig dels pacients va canviar després.</p>
<p>Rosas IO, Bräu N, Waters M, Go R, Hunter BD, Bhagani S, et al. Tocilizumab in hospitalized patients with COVID-19 pneumonia. medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.08.27.20183442 Disponible a: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.08.27.20183442v2</p>	<p>Assaig clínic amb doble enmascarament</p>	<p>TCZ vs. Placebo</p>	<p>Localització: 61 centres de 9 països (Canadà, Dinamarca, França, Alemanya, Itàlia, Països Baixos, Espanya, Regne Unit, Estats Units).</p> <p>Criteris de selecció: Els criteris de inclusió van ser: 1) pacients ≥ 18 anys amb pneumònia greu per COVID-19 confirmada per una prova PCR en qualsevol fluid corporal i evidenciat per infiltrats toràcics bilaterals en radiografia de tòrax o tomografia computada; 2) pacients amb saturació d'oxigen en sang ≤93% o pressió parcial d'oxigen / fracció d'oxigen inspirat <300 mm / Hg. Els criteris d'exclusió van ser: 1) els pacients, que segons el criteri del metge, tenien un risc de mort imminent i inevitable en 24 hores; 2) els pacients amb tuberculosi activa o infecció bacteriana, fúngica o viral diferent del SARS-CoV-2; 3) pacients tractats amb immunomoduladors o qualsevol altre fàrmac en recerca (excepte antivirals).</p> <p>Tractaments: 1) TCZ dosi de 8 mg/kg (màxim 800 mg), i si hi havia una manca de millora o empitjorament es podia administrar una segona dosi en un període de 8 a 24 hores després de la primera; 2) placebo.</p> <p>Variable principal: La variable principal va ser l'estat clínic dels pacients en una escala ordinal de 7 categories al dia 28. Les categories van ser: 1) donat d'alta o llest per ser donat d'alta; 2) hospitalitzat i que no requereix oxigen suplementari; 3) hospitalitzats i que requereix oxigen suplementari; 4) hospitalitzat i que requereix ventilació no invasiva o oxigen d'alt flux; 5) hospitalitzat a UCI i que requereix intubació i ventilació mecànica; 6) hospitalitzats a UCI, que requereixen oxigenació de membrana extracorpòria o ventilació mecànica i suport d'òrgans addicional; 7) mort. Les variables secundàries van ser l'estat clínic al dia 14 a l'escala ordinal de 7 categories, la mortalitat al dia 28, els dies lliures de ventilador al dia 28, el temps fins a la millora des de la línia basal en ≥2 categories a l'escala ordinal de 7 categories i el temps fins a l'alta, el temps fins al fracàs clínic definit com la mort, la retirada durant l'hospitalització, la ventilació mecànica o el trasllat de la UCI (per a pacients intubats o a la UCI al principi, es considerava un empitjorament de la categoria 1 de l'estat clínic); incidència de ventilació mecànica; incidència d'ingrés a UCI; i la durada de l'estada a la UCI.</p> <p>Resultats: Es van incloure 452 pacients, 294 tractats amb TCZ i 144 tractats amb placebo, amb una edat mitjana (DE) de 61 (15) anys, dels que un 70% van ser homes, un 79% tenien comorbiditat, i la mediana de dies des de l'inici dels símptomes va ser d'11 dies. L'estat clínic dels pacients als 28 dies no va</p>

Referència	Disseny	Fàrmacs	Resum principals característiques dels estudis
			<p>millorar més en els pacients tractats amb TCZ que amb placebo (P = 0,36). No hi va haver diferència de mortalitat als 28 dies entre els pacients tractats amb TCZ (19,7%) i amb placebo (19,4%) (diferència, 0,3% [IC 95%, -7,6 a 8,2]; p=0,94). El temps mitjà fins a l'alta hospitalària va ser 8 dies més curt en els pacients tractats amb TCZ que amb placebo (20,0 i 28,0, respectivament; p = 0,037; relació de risc 1,35 [IC 95%: 1,02 a 1,79). La durada mitjana de l'estada a la UCI va ser 5,8 dies més curta amb TCZ que amb placebo (9,8 i 15,5, respectivament; p = 0,045). Es van produir esdeveniments adversos greus en el 34,9% de 295 pacients del grup tractat amb TCZ i en el 38,5% de 143 pacients del grup placebo. <u>Limitacions:</u> la població inclosa va ser heterogènia pel que fa a les característiques dels pacients, als tractaments previs o concurrents i a la gravetat de la malaltia. Van rebre corticoides concomitants una major proporció de pacients del grup placebo que del grup TCZ, cosa que podria haver creat un biaix cap a una menor mortalitat al braç del placebo.</p>

2.5 Tractament amb siltuximab (S)

Referència	Disseny	Fàrmacs	Resum de les principals característiques dels estudis
<p>Gritti G, Raimondi F, Ripamonti D, Riva I, Landi F, Alborghetti L, <i>et al.</i> Use of siltuximab in patients with COVID-19 pneumonia requiring ventilatory support. medRxiv. 2020 doi:https://doi.org/10.1101/2020.04.01.200458561 Preprint</p> <p>Disponible a: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.01.20048561v2</p>	Cohort retrospectiva	Siltuximab 11 mg/kg	<p><u>Localització:</u> Hospital Papa Giovanni XXIII a Bergamo, Itàlia.</p> <p><u>Criteris de selecció dels pacients:</u> Pacients amb confirmació d'infecció, pneumònia confirmada clínica i radiològicament i ARDS (segons criteris de Berlín) que van rebre tractament amb siltuximab en el context d'un programa d'ús compassiu.</p> <p><u>Tractaments:</u> Tots els pacients van rebre tractament amb siltuximab, 11 mg/kg en infusió d'una hora. Es podia fer una segona administració. A més, van rebre el tractament estàndard. Els pacients van rebre el tractament amb siltuximab en els dos dies posteriors a l'inici de la ventilació mecànica</p> <p><u>Variable principal:</u> No especificada. Es van valorar nivells de PCR, necessitat de ventilació, necessitat d'intubació.</p> <p><u>Resultats:</u> Es van incloure 21 pacients amb edat mitjana de 64 anys i el 85,7% van ser homes. La majoria de pacients van presentar febre, tos seca i dispnea a l'ingrés. Els nivells de PCR i d'IL-6 eren elevats per a tots els pacients. Tots els pacients necessitaven ventilació. Després de 5 dies de tractament, tots els pacients van reduir els nivells sèrics de PCR i es van mantenir estables. Després del tractament 7 pacients (33%) van reduir les seves necessitats de ventilació, 9 (43%) van mantenir les mateixes necessitats i 5 (24%) van empitjorar i van necessitar intubació.</p> <p><u>Limitacions:</u> Cohort sense grup control i nombre reduït de pacients.</p>

2.6 Tractament amb baricitinib (B)

Referència	Disseny	Fàrmacs	Resum principals característiques dels estudis
<p>Cantini F, Niccoli L, Matarrese D, Nicastrì E, Stobbione P, Goletti D. Baricitinib therapy in COVID-19: A pilot study on safety and clinical impact. Journal of Infection 2020 doi:10.1006/j.jinf.2020.04.017</p> <p>Disponible a: https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(20)30228-0/fulltext</p>	Sèries de casos retrospectives	<p>Baricitinib (B) + Lopinavir/ritonavir (L/R) vs. L/R + HCQ</p>	<p><u>Localització:</u> Un centre a Itàlia (Hospital de Prato a Azienda, la Toscana).</p> <p><u>Criteris de selecció:</u> Pacients > 18 anys hospitalitzats diagnosticats de COVID-19 (positivat de SARS-CoV-2), amb almenys un símptoma (febre, tos, miàlgia o fatiga) i evidència radiològica de pneumònia. Es van incloure pacients amb una malaltia definida com a lleu a moderada si complien els següents criteris: presència de pneumònia bilateral amb o sense opacitat de vidre de terra i en absència de consolidació, que no requereixin intubació a l'ingrés; saturació d'oxigen arterial (SpO₂) > 92% a l'aire ambient i PaO₂ / FiO₂ de 100-300 mmHg. Els criteris d'exclusió van ser antecedents de tromboflebitis, infecció per tuberculosi latent (positivitat del test QuantiFERON), embaràs i lactància.</p> <p><u>Tractaments:</u> Un grup de pacients va ser tractat amb baricitinib (B) 4 mg al dia durant 2 i L/R ritonavir 250 mg dos cops al dia durant 2 setmanes. L'altre grup control va ser tractat amb la teràpia estàndard (TE) va incloure L/R 250 mg dos cops al dia i hidroxiclороquina (HCQ) 400 mg al dia durant 2 setmanes.</p> <p><u>Variable principal:</u> No es va especificar. Es van avaluar les característiques clíniques, paràmetres de funció respiratòria, paràmetres analítics, ingrès a UCI, alta hospitalària.</p> <p><u>Resultats:</u> Es van incloure 24 pacients (12 tractats amb B i 12 amb TE) amb una edat mitjana de 63 anys, dels quals 20 (83%) van ser homes. En general, en el grup tractat amb B, totes les característiques clíniques i els paràmetres de funció respiratòria van millorar notablement tant en la primera com en la segona setmana en comparació amb el moment basal abans de l'inici del tractament. Els valors de CRP van disminuir significativament al mateix temps. En el grup de control, no es van registrar canvis significatius a la segona setmana en comparació amb la el moment basal abans de l'inici del tractament. La febre, SpO₂, PaO₂ / FiO₂, CRP van millorar el grup tractat amb B en comparació amb els valors del grup control amb diferències estadísticament significatives. Van ingressar a l'UCI un 33% (4/12) dels pacients del grup controls i cap dels pacients del grup amb B (p = 0,093). Van ser donats d'alta a la segona setmana un 58% (7/12) dels pacients del grup amb B i un 8% (1/12) dels pacients del grup control (p = 0,027). En el moment de l'alta, el 57% (4/7) dels pacients del grup amb B tenien proves de detecció viral negatives. El tractament amb B va ser ben tolerat i no es van observar esdeveniments adversos greus. Es va retirar el tractament a 1 pacient després de 10 dies de tractament a causa d'una elevació constant de transaminases, que també podria ser degut a la teràpia antiviral. A més, no es van observar infeccions bacterianes o oportunistes, tromboflebitis o toxicitat hematològica.</p> <p><u>Limitacions:</u> Disseny observacional, retrospectiu, no aleatoritzat, amb nombre reduït de pacients i realitzat a un únic centre.</p>

2.7 Tractament amb anakinra (A)

Referència	Disseny	Fàrmacs	Resum principals característiques dels estudis
<p>Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, Della-Torre E, Ripa M, Canetti D, <i>et al.</i> Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. <i>Lancet Rheumatol</i> 2020.</p> <p>https://doi.org/10.1016/S665-9913(20)30127-2</p> <p>Consulta: 16 maig 2020</p> <p>Disponible a:</p> <p>https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lanrhe/PIIS2665-9913(20)30127-2.pdf</p>	<p>Cohort retrospectiva</p>	<p>A vs. No A</p>	<p><u>Localització:</u> Un centre a Itàlia (San Raffaele Hospital a Milà).</p> <p><u>Criteris de selecció:</u> Pacients consecutius ≥ 18 anys amb COVID-19, SDRA moderat o greu i hiperinflamació (definida com a proteïna C reactiva sèrica ≥ 100 mg/L, ferritina ≥ 900 ng / mL, o ambdues) amb ventilació no invasiva fora de l'UCI.</p> <p><u>Tractaments:</u> 1) en un grup de pacients tractament amb anakinra a dosi de 5 mg/kg dues vegades al dia per via intravenosa (dosi alta) o 100 mg dues vegades al dia per via subcutània (dosi baixa); 2) i un grup de pacients que no van rebre anakinra (grup de tractament estàndard). Tots els pacients van rebre un tractament estàndard de 200 mg HCQ, dues vegades al dia per via oral i L/R 400 mg/100 mg dues vegades al dia per via oral.</p> <p><u>Variable principal:</u> No es va especificar. Es van avaluar els canvis en els resultats clínics durant 21 dies, o fins a l'alta de l'hospital, l'ingrés a l'UCI o la mort, el que passés primer. Els resultats també van incloure la supervivència, la supervivència lliure de ventilació mecànica i els canvis en la PaO₂: FiO₂, la proteïna C reactiva (avaluada fins al dia 14) i l'estat clínic (avaluat a l'inici del tractament i als 21 dies).</p> <p><u>Resultats:</u> Es van incloure un total de 52 pacients. Entre el 17 i el 27 de març del 2020, 29 pacients amb una edat mediana (RIQ) de 62 anys (55-71), dels quals 24 (83%) eren homes, van rebre A intravenosa a dosis altes, ventilació no invasiva i tractament estàndard. Entre el 10 i el 17 de març de 2020, 16 pacients amb una edat mediana (RIQ) de 70 anys (64-78), dels quals 14 (88%) eren homes, van rebre només ventilació no invasiva i tractament estàndard. Altres set pacients amb una edat mediana (RIQ) de 68 anys (51-73), dels quals 5 (71%) eren homes. van rebre A subcutània a dosis baixes, a més de ventilació no invasiva i tractament estàndard. Així mateix, el tractament amb A es va interrompre al cap de 7 dies a causa de la manca d'efectes sobre la proteïna C reactiva.</p> <p>Als 21 dies, el tractament amb A a dosis altes es va associar amb reduccions de la proteïna reactiva C i millores progressives de la funció respiratòria en 21 (72%); 5 (17%) pacients estaven amb ventilació mecànica i 3 (10%) van morir. En el grup de tractament estàndard, 8 (50%) pacients van mostrar millora respiratòria als 21 dies; un (6%) pacient estava en ventilació mecànica i 7 (44%) van morir. Als 21 dies, la supervivència va ser del 90% en el grup de dosis altes d'A i del 56% en el grup de tractament estàndard ($p = 0,009$). La supervivència lliure de ventilació mecànica va ser del 72% en el grup anakinra enfront del 50% en el grup de tractament estàndard ($p = 0,15$). Van tenir una bacterièmia 4 (14%) pacients tractats amb dosis altes d'A i 2 (13%) pacients que van rebre tractament estàndard. La interrupció d'A no es va associar amb recaigudes inflamatòries.</p> <p><u>Limitacions:</u> Disseny retrospectiu, no aleatoritzat, amb un nombre reduït de pacients, amb un seguiment a curt termini i realitzat en un únic centre.</p>

Referència	Disseny	Fàrmacs	Resum principals característiques dels estudis
<p>Huet T, Beaussier H, Voisin O, Jouvessomme S, Dauriat G, Lazareth I, et al. Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study. <i>Lancet Rheumatol</i> 2020; 2: e393-400.</p> <p>Consulta 28:06/2020</p> <p>Disponible a: https://www.thelancet.com/journals/lanrhe/article/PIIS2665-9913(20)30164-8/fulltext</p>	<p>Cohort retrospectiva</p>	<p>A vs. No A</p>	<p>Localització: Un centre a França (Group Hospitalier Saint Joseph a Paris).</p> <p>Criteris de selecció: Pacients ≥ 18 anys amb COVID-19 confirmada per prova de laboratori amb pneumònia bilateral greu confirmada per proves radiològiques i SaO₂ $< 93\%$ a aire ambient.</p> <p>Tractaments: 1) un grup de pacient tractat amb anakinra per via subcutània a dosi de 100 mg dos cops al dia durant 72 hores i després 100 mg diaris durant 7 dies; 2) i un grup de pacients que no van rebre anakinra (grup de tractament estàndard).</p> <p>Variable principal: Ingress a la unitat de cures intensives per ventilació mecànica invasiva o mort.</p> <p>Resultats: Es van incloure un total de 52 pacients consecutius tractats amb anakinra i 44 pacients històrics no tractats amb anakinra com a grup control. L'edat mitjana (DE) dels pacients del grup anakinra va ser de 71 (13) anys, dels que un 69% van ser homes, i la del grup control va ser de 75 (15), dels que un 57% van ser homes. Un total de 13 (25%) pacients del grup anakinra van ingressar a la UCI per ventilació mecànica invasiva o van morir (25%) i 32 (73%) pacients del grup històric (HR 0,22; IC 95% 0,11–0,41; p $< 0,0001$). L'efecte del tractament amb anakinra es va mantenir significatiu en l'anàlisi multivariant (HR 0,22; IC 95% 0,10–0,49; p = 0, 0002). Es va produir un augment en les aminotransferases hepàtiques en set (13%) pacients del grup anakinra i quatre (9%) pacients del grup històric.</p> <p>Limitacions: Disseny retrospectiu, no aleatoritzat, que va incloure com a comparació un control històric, amb un nombre reduït de pacients, i realitzat en un únic centre. Es van observar diferències entre el grup històric i el grup anakinra per a diverses variables que podrien ser factors de confusió. L'obesitat era més freqüent en el grup històric i podria haver empitjorat els efectes del SARS-CoV-2. Malgrat fer una anàlisi multivariant de les dades, aquesta comorbiditat i altres diferències entre grups no van afectar l'efecte estimat d'anakinra sobre el resultat, no es pot descartar la possibilitat que l'associació observada es pugui deure, almenys en part, a aquests factors de confusió.</p>

2.8 Tractament amb ruxolitinib (R)

Referència	Disseny	Fàrmacs	Resum principals característiques dels estudis
<p>Cao Y, Wei J, Zou L, Jiang T, Wang G, Chen L, et al. Ruxolitinib in treatment of severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A multicenter, single-blind, randomized controlled trial. <i>J Allergy Clin Immunol</i> 2020; 146 (1): 137-146.e3</p> <p>https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.05.019</p> <p>Disponible a:</p> <p>https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091674920307387</p>	<p>Assaig clínic simple cec</p>	<p>Ruxolitinib (R) + tractament estàndard</p> <p>vs.</p> <p>Placebo + tractament estàndard</p>	<p><u>Localització:</u> Tres hospitals de Xina (Hospital Tongji, Hospital número 1 i tercer hospital Xiangya).</p> <p><u>Criteris de selecció:</u> Els criteris d'inclusió van ser: 1) pacients > 18 anys i <75 anys; 2) amb criteris diagnòstics de COVID-19; 3) i casos greus</p> <p>Els criteris d'exclusió van ser: (1) pacients amb tumors malignes concomitants; (2) pacients amb malalties cardiovasculars i metabòliques greus que no controlades medicament; (3) pacients amb trastorn psiquiàtric mental o greu; (4) pacients amb ventilació mecànica invasiva durant el reclutament; (5) pacients que no podien garantir completar tots els plans de tractament i seguiments programats; (6) dones amb resultats positius de test d'embaràs o en període de lactància; i (7) pacients amb una condició clínica que podia complicar-se més amb altres infeccions actives. Tots els participants van obtenir el consentiment informat per escrit..</p> <p><u>Tractaments:</u> 1) Un grup de pacients va ser tractats amb ruxolitinib (R) 5 mg dues vegades al dia per via oral més un tractament estàndard; 2) i el grup de control va rebre placebo (100 mg de vitamina C) dues vegades al dia amb tractament estàndard.</p> <p><u>Variable principal:</u> Temps fins a la millora clínica, definida com el temps des de l'aleatorització (D0) fins a una millora de 2 punts en una escala ordinal de 7 categories o l'alta hospitalària (D final) i la taxa de millora del TAC de seguiment als 14 dies. La variable principal de seguretat va ser la incidència d'esdeveniments adversos greus que es produeixen fins als 28 dies.</p> <p><u>Resultats:</u> Es van incloure 43 pacients (22 tractats amb R i 21 amb placebo) amb una edat mediana (RIQ) de 63 (56-68) anys, dels quals 24 (58,5%) van ser homes. La mediana (RIQ) de temps fins a la millora clínica amb R va ser de 14 (10-18) dies, i amb placebo de 15 (10-18) dies (p=0,147).</p> <p>Divuit (90%) pacients del grup R van mostrar una millora de la imatge de la TAC al dia 14 en comparació amb 13 (61,9%) pacients del grup control (p=0,0495). Tres pacients del grup control van morir d'insuficiència respiratòria (14,3% de mortalitat total el dia 28). i no va morir cap pacient del grup de R. Un total de 16 pacients (80%) del grup de R i 15 pacients (71,4%) del grup control van presentar esdeveniments adversos en els 28 dies. No hi va haver cap diferència significativa en el nombre total d'esdeveniments adversos hematològics, no hematològiques i alteracions analítiques entre els dos grups. Les concentracions de 7 citocines van disminuir significativament en el grup de R en comparació amb el grup control.</p> <p><u>Limitacions:</u> 1) La mida de la mostra va ser petita; 2) l'escala de milloria clínica que es va utilitzar va ser una escala ordinal que té limitacions; 3) no es van incloure pacients crítics o ventilació mecànica; 4) no es van observar diferències de seguretat però el número de pacients va ser reduït i no es pot descartar efectes adversos no observats perquè el perfil de seguretat del tractament amb</p>

Referència	Disseny	Fàrmacs	Resum principals característiques dels estudis
			R en els pacients amb pneumònia és desconegut.

2.9 Tractament amb corticoides (C)

Referència	Disseny	Fàrmacs	Resum principals característiques dels estudis
<p>Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, <i>et al.</i> Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. <i>JAMA Intern Med</i> 2020. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994</p> <p>Disponible a: https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2763184</p>	Cohort retrospectiva	Metilprednisolona	<p>Localització: Un centre a la Xina (Hospital de Jinyintan Wuhan).</p> <p>Criteris de selecció dels pacients: Pacients amb confirmació d'infecció.</p> <p>Tractaments: Metilprednisolona (no s'especifica la dosi o la durada). Altres tractaments van ser antivirals, antibiòtics i immunomoduladors.</p> <p>Variable principal: Desenvolupament de síndrome de dificultat respiratòria (ARDS) i mortalitat en els pacients amb ARDS.</p> <p>Resultats: Es van incloure 201 pacients amb 51 anys de mitjana d'edat, 128 (63,7%) van ser homes. 84 pacients van desenvolupar ARDS i 44 dels 84 van morir. Els factors de risc per a l'SDRA van ser l'edat (> 65 anys), febre (> 39 °C), neutrofilia, alteració orgànica i de la coagulació (lactat-deshidrogenasa, dímer-D, etc.). Entre els pacients amb SDRA es va observar una mortalitat menor en els que van rebre tractament amb metilprednisolona (23/54) que els que no (21/34); HR = 0,38; (IC 95% 0,20-0,72).</p> <p>Limitacions: Nombre reduït de pacients i un únic centre. No s'especifica la dosi de metilprednisolona, ni la durada.</p>
<p>Zha L, Li S, Pan L, Tefsen B, Li Y, French N, <i>et al.</i> Corticosteroid treatment of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). <i>Med J Aust.</i> 2020. doi: 10.5694/mja2.50577</p> <p>Disponible a: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.5694/mja2.50577</p>	Cohort retrospectiva	Metilprednisolona	<p>Localització: Dos centres a la Xina (Segon Hospital de persones de Wuhu i l'Hospital Yijishan).</p> <p>Criteris de selecció dels pacients: Pacients amb confirmació d'infecció.</p> <p>Tractaments: Metilprednisolona 40-80 mg/dia, iniciat en les 24 hores després de l'ingrés durant 5 dies de mediana. Altres tractaments utilitzats van ser lopinavir/ritonavir, interferó alfa inhalat, umifenovir i moxifloxacina.</p> <p>Variable principal: Temps d'eliminació del virus. Secundàries: temps per a la recuperació clínica i durada de l'estada hospitalària.</p> <p>Resultats: Es van incloure 31 pacients amb edat mediana de 39 anys i el 64% van ser homes. Tots es van considerar amb una malaltia lleu i cap d'ells va desenvolupar ARDS. La mediana de temps per a l'eliminació del virus va ser 14 dies, la mediana de dies per a la recuperació clínica van ser 7 dies i la durada de l'estada hospitalària va ser de 18,5 dies. Onze pacients van rebre tractament amb corticoesteroides (metilprednisolona 40-80 mg/dia), els quals van tenir més símptomes, paràmetres d'inflamació i radiològics de gravetat que els que no van rebre corticoesteroides. No hi va haver diferències en el temps d'eliminació del virus (HR = 1,26; IC 95% [0,58 a 2,74]), la durada de l'estada hospitalària (HR = 0,77; IC 95% [0,33 a 1,84]) o dels símptomes (HR = 0,86; IC 95% [0,40 a 1,83]).</p> <p>Limitacions: Nombre molt reduït de pacients.</p>
<p>Wang Y, Jiang W, He Q, <i>et al.</i> Early, low-dose and short-term application of corticosteroid treatment in patients with severe COVID-19</p>		Metilprednisolona 1-2 mg/kg	<p>Localització: Un centre a la Xina (Hospital de la Unió de Wuhan).</p> <p>Criteris de selecció de pacients: Pacients amb infecció greu (destret respiratori, ≥</p>

Referència	Disseny	Fàrmacs	Resum principals característiques dels estudis
<p>pneumonia: single-center experience from Wuhan, China. medRxiv. Preprint March 12, 2020. doi:10.1101/2020.03.06.20032342v1</p> <p>Disponible a: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.06.20032342v1.full.pdf+html</p>			<p>30 respiracions/min; saturació d'oxigen \leq 93% en repòs, PaO₂/FiO₂ 300 mmHg o > 60 anys i comorbiditats).</p> <p><u>Tractaments:</u> Metilprednisolona 1-2 mg/kg durant 5-7 dies. Altres tractaments van ser lopinavir/ritonavir, interferó alfa, immunoglobulina antitimocítica i antibiòtics.</p> <p><u>Variable principal:</u> No especificada. Es valora el temps fins a normotèrmia i el temps amb suport d'oxigen.</p> <p><u>Resultats:</u> Es van incloure 46 pacients, la mediana d'edat va ser 54 anys i el 57% van ser homes. Es van tractar amb metilprednisolona 26 pacients. Els que van rebre metilprednisolona van trigar menys temps fins a la normotèrmia (2,0 vs. 5,29 dies) i van necessitar suport amb oxigen durant menys temps (8,2 vs. 13,5 dies).</p> <p><u>Limitacions:</u> Nombre reduït de pacients, possibles factors de confusió. No <i>peer reviewed</i>. Inconsistències en els resultats (en el resum i la taula els pacients que van rebre metilprednisolona són 26 i en el text són 15 pacients).</p>
<p>Zhou W, Liu Y, Tian D, Wang C, Wang S, Cheng J, et al. Potential benefits of precise corticosteroids therapy for severe 2019-nCoV pneumonia. Signal Transduct Target Ther. 2020;5(1):18.</p> <p>Disponible a: https://www.nature.com/articles/s41392-020-0127-9</p>	Sèrie de casos	Hidrocortisona	<p><u>Localització:</u> Un centre a la Xina (Hospital Pulmonar de Wuhan).</p> <p><u>Criteris de selecció de pacients:</u> Pacients amb infecció ingressats a la unitat de cures intensives.</p> <p><u>Tractaments:</u> Hidrocortisona 400 mg/dia durant 9-10 dies. Altres tractaments van ser antibiòtics i/o antivirals.</p> <p><u>Variable principal:</u> No especificada.</p> <p><u>Resultats:</u> Es van incloure 15 pacients, la mediana d'edat va ser de 61,7 anys i el 67% van ser homes. Tots van desenvolupar ARDS i tots van rebre tractament amb hidrocortisona. 8 dels 15 pacients van morir.</p> <p><u>Limitacions:</u> Nombre molt reduït de pacients, absència de grup control, un únic centre.</p>
<p>Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020;382(18):1708-1720. doi:10.1056/NEJMoa2002032</p> <p>Disponible a: https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2002032?articleTools=true</p>	Cohort retrospectiva	Corticoides	<p><u>Localització:</u> 552 centres a la Xina.</p> <p><u>Criteris de selecció dels pacients:</u> Pacients amb confirmació d'infecció per SARS-CoV-2.</p> <p><u>Tractaments:</u> Glucocorticoides sistèmics (no s'especifica la dosi o la durada). Altres tractaments van ser antibiòtics i antivirals.</p> <p><u>Variable principal:</u> Va ser una variable composta que va incloure ingrés en unitats de cures intensives (UCI), utilització de ventilació mecànica i mort.</p> <p><u>Resultats:</u> Es van incloure 1.099 pacients amb 47 anys de mediana d'edat, 52% van ser homes. El 3,4% pacients van desenvolupar ARDS i el 2,3% van necessitar ventilació mecànica invasiva. 204 pacients (18,6%) van rebre tractament amb glucocorticoides, amb un percentatge més alt entre els pacients greus que els no greus (44,5% vs. del 13,7%). D'aquests 204 pacients, 33 (16,2%) van ser ingressats a la UCI, 17 (8,3%) van necessitar ventilació</p>

Referència	Disseny	Fàrmacs	Resum principals característiques dels estudis
			<p>mecànica invasiva i 5 (2,5%) van morir. El 52,5% dels pacients que van complir algun criteri de la variable primària van rebre tractament amb glucocorticoides comparat amb el 16,4% dels pacients sense criteris de la variable primària.</p> <p><u>Limitacions:</u> Estudi observacional no aleatoritzat, retrospectiu, no s'especifica la dosi dels corticoesteroides, ni la durada.</p>
<p>Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. <i>Lancet Respir Med.</i> 2020;8(5):475- 481. doi:10.1016/S2213-2600(20)30079-5</p> <p>Disponible a: https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lanres/PIIS2213-2600(20)30079-5.pdf</p>	Cohort retrospectiva	Corticoides	<p><u>Localització:</u> Un centre a la Xina (Wuhan Jin Yin-tan).</p> <p><u>Criteris de selecció dels pacients:</u> Pacients amb confirmació o alta sospita d'infecció per SARS-CoV-2 i ingrés en UCI.</p> <p><u>Tractaments:</u> Glucocorticoides sistèmics (no s'especifica la dosi o la durada). Altres tractaments van ser antibiòtics i antivirals.</p> <p><u>Variable principal:</u> mortalitat als 28 dies de l'ingrés en ICU.</p> <p><u>Resultats:</u> Es van incloure 52 pacients amb 60 anys de mitjana d'edat, 67% van ser homes. El 67% pacients van desenvolupar ARDS i el 42% van necessitar ventilació mecànica invasiva. El 58% (30) dels pacients van rebre tractament amb glucocorticoides. D'aquests, 14 van sobreviure (70% dels supervivents) i 16 no (50% dels pacients que van morir).</p> <p><u>Limitacions:</u> Estudi observacional, que va incloure un nombre reduït de pacients i d'un únic centre. No es va especificar la dosi ni la durada dels corticoesteroides.</p>
<p>Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study [published correction appears in <i>Lancet.</i> 2020 Mar 28;395(10229):1038] [published correction appears in <i>Lancet.</i> 2020 Mar 28;395(10229):1038]. <i>Lancet.</i> 2020;395(10229):1054- 1062. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3</p> <p>Disponible a: https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(20)30566-3.pdf</p>	Cohort retrospectiva	Corticoides	<p><u>Localització:</u> Dos centres a la Xina (Hospital Jinyintan i Wuhan Hospital Pulmonar de Wuhan)</p> <p><u>Criteris de selecció dels pacients:</u> Pacients amb confirmació d'infecció per SARS-CoV-2.</p> <p><u>Tractaments:</u> Glucocorticoides sistèmics (no s'especifica la dosi o la durada). Altres tractaments van ser antibiòtics, antivirals i immunoglobulines intravenoses.</p> <p><u>Variable principal:</u> No es va especificar.</p> <p><u>Resultats:</u> Es van incloure 191 pacients amb 56 anys de mitjana d'edat, 62% van ser homes. El 31% pacients van desenvolupar ARDS i el 17% van necessitar ventilació mecànica invasiva. El 30% (57) dels pacients van rebre tractament amb glucocorticoides. D'aquests, 31 van sobreviure (23% dels supervivents) i 26 no (48% dels pacients que van morir); p = 0,0005.</p> <p><u>Limitacions:</u> Estudi observacional retrospectiu, sense grup control, que va incloure un nombre reduït de pacients. No es va especificar la dosi dels corticoesteroides, ni la durada.</p>
<p>Fadel R, Morrison AR, Vahia A, et al. Early Short Course Corticosteroids in Hospitalized Patients with COVID-19 [published online ahead of print, 2020 May 19]. <i>Clin Infect Dis.</i> 2020;ciaa601. doi:10.1093/cid/ciaa601</p> <p>Disponible a: https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa601/5840526</p>	Quasi-experimental (abans, després)	Metilprednisolona	<p><u>Localització:</u> Cinc centres als EUA (Henry Ford Health System)</p> <p><u>Criteris de selecció dels pacients:</u> pacients amb confirmació d'infecció i, diagnòstic de radiogràfic d'infiltrats pulmonars bilaterals i necessitat de suport amb oxigen (malaltia moderada o greu).</p> <p><u>Tractament:</u> Curs inicial o primerenc de corticoides vs. tractament estàndard. 1) <i>Tractament estàndard:</i> en la primera setmana de l'estudi el protocol podia incloure lopinavir/ritonavir, ribavirina o hidroxicloroquina. Al cinquè dia de l'estudi es va retirar lopinavir/ritonavir del protocol. El tractament amb corticoesteroides</p>

Referència	Disseny	Fàrmacs	Resum principals característiques dels estudis
			<p>es va considerar cas a cas.</p> <p>2) Corticoides primerencs: en la segona setmana de l'estudi es va canviar el protocol, el qual va incloure per a COVID moderat: metilprednisolona 0,5-1 mg/kg/dia x 3 dies i hidroxicloroquina 400 mg/12 h dia 1 i 200 mg/12 h del dia 2-5. En el cas de COVID greu, es va augmentar la durada dels corticoesteroides entre 3 i 7 dies. Els tractaments antibiòtics i antivirals es van valorar en cada cas.</p> <p><u>Variable principal:</u> Es va avaluar una variable composta per ingrés en UCI, insuficiència respiratòria amb ventilació mecànica durant la hospitalització i mortalitat intrahospitalària.</p> <p><u>Resultats:</u> Es van incloure 250 pacients consecutius, dels quals 132 es van assignar al curs primerenc de corticoides i 81 al tractament estàndard. La mitjana d'edat va ser de 62 anys i el 51% van ser homes. Més pacients en el grup de tractament estàndard van tenir MPOC (18,5%) que en el grup de corticoides (9,1%) i més pacients van rebre lopinavir/ritonavir i remdesivir. El 41,7% dels pacients assignats al grup de corticoesteroides primerencs els van rebre a les 48 hores (68,2% dels pacients en qualsevol moment) que es van iniciar de mitjana als 2 dies de l'ingrés. El 12,4% dels pacients amb tractament estàndard van rebre corticoesteroides a les 48 hores de l'ingrés (56,8% amb qualsevol moment) i es van iniciar de mitjana als 5 dies. El 34,9% dels pacients en el grup de corticoesteroides primerencs i el 54,3% dels pacients amb tractament estàndard van ingressar en UCI, van requerir ventilació mecànica o van morir (OR = 0,45; IC 95% (0,26 a 0,79); p = 0,005). El 26,6% dels pacients amb corticoesteroides primerencs i el 38,3% dels pacients amb tractament estàndard van desenvolupar ARDS.</p> <p><u>Limitacions:</u> Estudi observacional amb un disseny abans/després, poden haver-hi diferències en el maneig de la infecció per SARS-CoV-2 durant el temps de l'estudi, desequilibris en les característiques basals, seguiment curt (14 dies, al finalitzar l'estudi el 30% dels pacients romanen ingressats i podria modificar la direcció del resultat).</p>
<p>Yuan M, Xu X, Xia D, et al. Effects of Corticosteroid Treatment for Non-Severe COVID-19 Pneumonia: A Propensity Score-Based Analysis [published online ahead of print, 2020 Jun 2]. Shock. 2020;10.1097/SHK.0000000000001574. doi:10.1097/SHK.0000000000001574</p> <p>Disponible a: https://journals.lww.com/shockjournal/Abstract/9000/Effects_of_Corticosteroid_Treatment_for_Non_Severe.97466.aspx</p>	Cohort retrospectiva	Metilprednisolona	<p><u>Localització:</u> Un centre a la Xina (Hospital Central de Wuhan)</p> <p><u>Criteris de selecció dels pacients:</u> Pacients amb confirmació d'infecció (no greus).</p> <p><u>Tractaments:</u> metilprednisolona.</p> <p><u>Variable principal:</u> No es va especificar. Es va utilitzar un model <i>propensity score</i> per ajustar les diferències en les característiques basals.</p> <p><u>Resultats:</u> 132 pacients van complir els criteris d'inclusió, però com hi havia diferències en les característiques basals es van generar 35 pars mitjançant el <i>propensity score</i>. Després de l'ajust, el 52% van ser homes amb una mitjana de 57-58 anys. Tots els pacients van rebre tractament antiviral. La dosi mediana d'hidrocortisona equivalent va ser 200 mg/dia amb una durada mediana de 8 dies. La mortalitat als 28 dies va ser independent del tractament amb corticoesteroides (OR = 1,05; IC 95% 0,15 a 7,46), també en els pacients amb ARDS. No obstant això, es va observar un increment de la mortalitat amb l'increment de la dosi de corticoesteroides (HR = 1,04; IC 95% 1,01 a 1,07).</p>

Referència	Disseny	Fàrmacs	Resum principals característiques dels estudis
Lu X, Chen T, Wang Y, Wang J, Yan F. Adjuvant corticosteroid therapy for critically ill patients with COVID-19. Crit Care. 2020;24(1):241. Published 2020 May 19. doi:10.1186/s13054-020-02964-w Disponible a: https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-020-02964-w	Cohort retrospectiva	Metilprednisolona o dexametasona	<p><u>Limitacions:</u> Estudi observacional no aleatoritzat, retrospectiu, que va incloure un nombre reduït de pacients.</p> <p><u>Localització:</u> Un centre a la Xina (Hospital Tongji)</p> <p><u>Criteris de selecció dels pacients:</u> Pacients amb confirmació d'infecció i crítics (ARDS, sèpsia o fallo orgànic agut).</p> <p><u>Tractaments:</u> Metilprednisolona o dexametasona (dades expressats com a dosis equivalents d'hidrocortisona).</p> <p><u>Variable principal:</u> mortalitat als 28 dies. Es va utilitzar un model <i>propensity score</i> per ajustar les diferències en les característiques basals.</p> <p><u>Resultats:</u> 244 pacients van complir els criteris d'inclusió, però com hi havia diferències en les característiques basals es van generar 31 pars mitjançant el <i>propensity score</i>. Després de l'ajust, el 40%-49% van ser homes amb una mitjana de 48 anys. Tots els pacients van rebre tractament antiviral. La dosi de metilprednisolona va ser 43-51 mg/dia, es va iniciar de mediana als 10 dies de l'inici dels símptomes (2 de la hospitalització) amb una durada d'11 dies. La proporció de pacients que van desenvolupar una malaltia greu i la durada de l'estància hospitalària va ser més gran en els pacients que van rebre corticoesteroides (11,4% vs. 2,9% i 23,5 dies vs. 20,2 dies, respectivament). No obstant això, les diferències no van ser estadísticament significatives.</p> <p><u>Limitacions:</u> Estudi observacional no aleatoritzat, retrospectiu, que va incloure un nombre reduït de pacients.</p>
Veronese N, Demurtas J, Yang L, Tonelli R, Barbagallo M, Lopalco P, et al. Use of Corticosteroids in Coronavirus Disease 2019 Pneumonia: A Systematic Review of the Literature. Frontiers in medicine 2020 7:170. doi: 10.3389/fmed.2020.00170 Disponible a: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7193030/pdf/fmed-07-00170.pdf	Revisió sistemàtica	Corticoides	<p><u>Localització:</u> No procedeix</p> <p><u>Criteris de selecció dels pacients:</u> Es va realitzar una cerca sistemàtica de la literatura a 9 bases de dades fins al 15 de març de 2020, seguint les directrius de PRISMA. Es van incloure pacients amb diagnòstic validat de COVID-19 i que utilitzessin corticoides, tenint en compte tots els resultats de salut.</p> <p><u>Tractaments:</u> 1) Corticoides sense especificar la dosi ni la via d'administració; 2) no corticosteroides..</p> <p><u>Variable principal:</u> No es va especificar. Es van avaluar tots els resultats en salut descrits als estudis</p> <p><u>Resultats:</u> Es van incloure quatre estudis amb 542 pacients xinesos amb una edat mitjana de 52 anys (34-68), dels que un 55,7% van ser homes. Tres estudis van incloure pacients amb pneumònia en qualsevol estadi de gravetat, des de formes lleus fins a més complicades.</p> <p>Dos estudis van descriure resultats negatius sobre l'ús de corticoides en pacients amb COVID-19, és a dir, els corticoides van tenir un impacte perjudicial en els resultats clínics. Un estudi va mostrar que el grup tractat amb corticoides presentava doble risc de ser ingressat en una UCI, mentre que en un altre estudi, la durada de la detecció de la càrrega viral en les mostres de nasofaringe i de femtes gairebé es va duplicar en el grup tractat amb corticoides respecte als controls. Un estudi no va descriure cap benefici de l'ús de metilprednisolona intravenosa (30–80 mg/dia) en la progressió de la malaltia a curt termini. Un</p>

Referència	Disseny	Fàrmacs	Resum principals característiques dels estudis
			<p>estudi realitzat amb pacients en diferents etapes de pneumònia per SARS-CoV-2 va trobar que en les formes més severes (és a dir, en subjectes amb SDRA per COVID19), l'administració de dosis estàndard de metilprednisolona reduïa significativament i al voltant d'un 62% el risc de mortalitat. Els autors van concloure que les dades publicades fins ara no recolzen completament l'ús habitual de corticoides en COVID-19, però alguns resultats suggereixen que la metilprednisolona podria reduir la taxa de mortalitat en les formes més severes de la malaltia.</p> <p><u>Limitacions:</u> Els estudis inclosos van ser observacionals, i les característiques de la població inclosa van ser heterogènies (des de quadres de pneumònies lleus a greus), i també de les pautes de corticoides.</p>
<p>Ling Y, Xu SB, Lin YX, et al. Persistence and clearance of viral RNA in 2019 novel coronavirus disease rehabilitation patients. Chin Med J (Engl). 2020;133(9):1039-1043. doi:10.1097/CM9.0000000000000774</p> <p>Disponible a: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7147278/</p>	Cohort retrospectiva	Prednisolona, dexametasona	<p><u>Localització:</u> Un centre a la Xina (Shanghai Public Health Clinical Center)</p> <p><u>Criteris de selecció dels pacients:</u> pacients amb informació confirmada i convalescents (pacients sense febre, sense símptomes respiratoris i amb 2 mostres orofaríngees negatives per a RT-PCR).</p> <p><u>Tractaments:</u> prednisolona, dexametasona.</p> <p><u>Variable principal:</u> no especificada</p> <p><u>Resultats:</u> Es van incloure 66 pacients, el 57,6% van ser homes amb una mediana de 44 anys i 5 van rebre tractaments amb corticoides. El nombre de dies fins a la PCR negativa en mostra orofaríngia va ser 15 dies en els pacients que van rebre corticoides i 8 dies en els pacients que no van rebre corticoides ($p = 0,013$) i 20 dies vs. 11 dies en mostra fecal ($p < 0,001$) per als pacients amb corticoides i no, respectivament. En un model d'anàlisi de regressió múltiple va mostrar que els limfòcits T CD4+ es relacionen amb el temps per l'aclariment viral.</p> <p><u>Limitacions:</u> Estudi observacional retrospectiu, i van incloure un nombre reduït de pacients.</p>
<p>Horby P, Lim WS, Emberson J, Mafham M, Bell J, Linsell L, et al, The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19- Preliminary Report. N Engl J Med 2020 DOI:10.1056/NEJMoa2021436</p> <p>Consulta 18/7/2020</p> <p>Disponible a: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2021436</p>	Assaig clínic aleatoritzat sense emmascarament adaptatiu	Dexametasona vs. Tractament estàndard	<p><u>Localització:</u> 176 centres del NHS al Regne Unit</p> <p><u>Criteris de selecció dels pacients:</u> 1) Pacients hospitalitzats; 2) amb infecció per SARS-CoV-2 (ja sigui per sospita clínica o per prova de laboratori confirmatòria); 3) sense cap antecedent mèdic que segons el criteri mèdic pogués posar en risc al pacient si participés en l'assaig. Inicialment, es van incloure a pacients ≥ 18 anys, però el límit d'edat es va eliminar a partir del 9 de maig de 2020. Les dones embarassades o en període de lactància també eren elegibles.</p> <p><u>Tractaments:</u> 1) Dexametasona a dosi de 6 mg per via oral o intravenosa durant 10 dies o fins a l'alta (el primer que passes); 2) Tractament estàndard</p> <p><u>Variable principal:</u> La mortalitat en el període de 28 dies posteriors a l'aleatorització. Les variables secundàries van ser el temps fins a l'alta hospitalària, i en el subgrup de pacients que en el moment de l'assignació dels tractament no estaven amb ventilació mecànica invasiva, la necessitat posterior de ventilació mecànica invasiva (inclosa l'oxigenació de la membrana extra-corporal) o la mort.</p> <p><u>Resultats:</u> Es van incloure 9.335 pacients (2.930 pacients van ser assignats a</p>

Referència	Disseny	Fàrmacs	Resum principals característiques dels estudis
			<p>rebre altres tractaments actius de l'assaig RECOVERY), dels que 2.104 van ser assignats a rebre dexametasona i 4.321 el tractament estàndard. L'edat mitjana (DE) dels pacients del grup tractat amb dexametasona va ser de 66,9 (15,4), dels que un 64% van ser homes, i la dels pacients del grup amb tractament estàndard va ser de 65,8 (15,8) dels que un 64% també van ser homes.</p> <p>En total, 482 (22,9%) pacients del grup tractat amb dexametasona i 1.110 (25,7%) pacients del grup que feia tractament estàndard van morir (RR ajustat per edat 0,83; IC 95% 0,75 a 0,93; p <0,001). La reducció proporcional i absoluta de la taxa de mortalitat va variar significativament en funció del nivell de suport respiratori en el moment de l'aleatorització. El tractament amb dexametasona va reduir les morts en un terç en pacients que van rebre una ventilació mecànica invasiva (29,3% vs. 41,4%; RR 0,64; IC 95% 0,51 a 0,81), i en una cinquena part en pacients que van rebre oxigen sense ventilació mecànica invasiva (23,3% vs. 26,2%; RR 0,82; IC95% 0,72 a 0,94), però no va reduir la mortalitat en pacients que no rebien oxigen (17,8% vs. 14%; RR 1,19; IC 95% 0,91 a 1,55).</p> <p><u>Limitacions:</u> 1) L'assaig va ser obert sense emmascarament amb potencials biaixos no controlats; 2) un criteri de selecció dels pacients va ser la decisió dels metges amb possibles biaixos de selecció (1.707 pacients es van excloure de la selecció dels pacients a incloure a l'assaig perquè segons el criteri mèdic no es van considerar adequats per ser aleatoritzats a rebre un tractament amb dexametasona sense una descripció dels motius de no selecció dels pacients); 3) es va fer una anàlisi de subgrups segons edat, sexe, suport d'oxigen i ventilació, dies des de l'inici de la simptomatologia però no es va fer una aleatorització estratificada d'acord a aquests subgrups; 4) alguns factors pronòstics com l'edat dels pacients en els grups de comparació (dexametasona i control), i subgrups (sense oxigen, amb oxigen i amb ventilació mecànica) no va ser exactament comparables atès que l'aleatorització no va ser estratificada en funció de l'edat. Per controlar aquest desequilibri les estimacions de taxes i risc relatius es van ajustar en funció de l'edat inicial. Aquest ajustament no es va especificar a la primera versió del pla d'anàlisi estadística, però es va afegir una vegada que es va fer evident el desequilibri de l'edat; també es va observar un desequilibri en els dies d'evolució clínica des de l'inici de la simptomatologia entre els subgrups segons el suport d'oxigen i ventilació assistida; 5) la dosi de corticoide utilitzada és una dosi diferent a la normalment utilitzada en pacients amb destres respiratori i altres complicacions respiratòries; 6) no es van especificar les causes de mortalitat ni de les complicacions o altres efectes adversos; 7) la mortalitat del grup control va ser alta i superior a l'observada en centres del nostre entorn; 8) el grup de pacients ingressats sense necessitat d'oxigen (al voltant d'un 25% dels pacients) és molt superior al dels pacients hospitalitzats en els centres del nostre entorn; 9) no es va avaluar la càrrega viral ni la determinació de paràmetres d'inflamació a l'inici del tractament ni la seva evolució durant el tractament; 10) i no es van descriure els efectes adversos</p>
<p>The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality</p>	<p>Metaanàlisi d'assaigs clínics</p>	<p>Corticoides vs. Placebo o</p>	<p><u>Localització:</u> Centres de 12 països <u>Criteris de selecció:</u> Es va fer una cerca d'assaigs clínics en les bases de ClinicalTrials.gov, del Registre xinès d'assaigs clínics, i del Registre d'assajos clínics de la UE, del 31 de desembre de 2019 al 6 d'abril de 2020.</p>

Referència	Disseny	Fàrmacs	Resum principals característiques dels estudis
<p>among critically ill patients with COVID-19. A meta-analysis. JAMA. 2020. doi:10.1001/jama.2020.17023</p> <p>Disponible a: https://jamanetwork.com/journals/jama/full/article/2770279</p>		<p>tractament estàndard</p>	<p>Es van identificar tots els assaigs clínics de pacients amb COVID-19 que van avaluar l'eficàcia terapèutica dels corticoides en pacients crítics. Es van identificar tretze assaigs clínics mitjançant aquests termes de cerca. Tractaments: 1) Tractament amb corticoides (dexametasona sistèmica, hidrocortisona o metilprednisolona) (678 pacients); 2) i com a grup control tractament estàndard o placebo (1025 pacients)..</p> <p>Variable principal: La mortalitat als 28 dies. La variable secundària van ser els efectes adversos greus segons el criteri dels investigadors.</p> <p>Resultats: Es van incloure 7 assaigs clínics en 1073 pacients crítics, amb una edat mitjana (RIQ) de 60 (52-68) anys, dels que 678 van rebre corticoides i 1025 un tractament estàndard o placebo. El risc de biaix es va avaluar com a "baix" en 6 dels 7 resultats de mortalitat. Cinc assaigs van informar de mortalitat als 28 dies, 1 assaig als 21 dies i 1 assaig als 30 dies. Hi va haver 222 defuncions entre els 678 pacients aleatoritzats a corticoides i 425 defuncions entre els 1025 pacients aleatoritzats a l'atenció habitual o al placebo (OR 0,66; IC95%, 0,53-0,82; p <0,001). En els pacients tractats amb dexametasona en comparació amb l'atenció habitual o el placebo (3 assaigs, 1282 pacients i 527 defuncions) l'OR de l'associació amb la mortalitat va ser de 0,64 (IC 95%, 0,50-0,82; p<0,001), en els pacients tractats amb hidrocortisona (3 assaigs, 374 pacients i 94 defuncions), l'OR va ser de 0,69 (IC 95%, 0,43-1,12; p = 0,13), i en els tractats amb metilprednisolona (1 assaig, 47 pacients i 26 defuncions) l'OR va ser del 0,91 (IC 95%, 0,29-2,87; p =0, 87). En els 6 assajos que van informar d'efectes adversos greus, es van produir 64 efectes adversos en 354 pacients aleatoritzats a corticoides i 80 en 342 pacients aleatoritzats al tractament habitual o placebo.</p> <p>Limitacions: 1) Un dels assaigs va ser valorat com a "baix risc" de biaix per l'efecte de l'assignació a la intervenció, però va ser relativament petit (47 pacients i 26 defuncions) i va contribuir només amb el 3,5% del pes en la metaanàlisi primària. Va ser l'únic assaig que va avaluar l'efecte de la metilprednisolona; 2) en molts assaigs es va censurar el seguiment quan es va donar d'alta a l'hospital als participants, però caldria conèixer la mortalitat a llarg termini després de l'alta; 3) les definicions i els informes d'esdeveniments adversos greus no van ser consistents en tots els assaigs i, per tant, no es va dur a terme una metaanàlisi d'aquesta variable secundària. 4) els assaigs només van incloure adults i l'efecte dels corticoides en els nens encara no està clar. De la mateixa manera, els assajos es van dur a terme principalment en entorns amb ingressos elevats; 5) un assaig va informar de mortalitat als 21 dies i un altra assaig la mortalitat als 30 dies després de l'aleatorització, cosa que pot conduir a la inconsistència entre els resultats dels assaigs; 6) L'assaig RECOVERY va contribuir amb el 57% del pes en la metaanàlisi de la mortalitat als 28 dies, tot i que hi havia poca inconsistència entre els efectes de la mortalitat de corticoides als 28 dies en els diferents assaigs.</p>

2.10 Tractament amb heparina (heparina no fraccionada [HNF], heparina de baix pes molecular [HBPM])

Referència	Disseny	Fàrmacs	Resum principals característiques dels estudis
<p>Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in sever coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. J Thromb Haemost 2020 doi: 10.1111/jth.14817.</p> <p>Disponible a: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jth.14817</p>	Sèrie de casos SIC (<i>sepsis-induced coagulopathy</i>),	HBPM o HNF	<p>Localització: Un centre a la Xina (Tongji Hospital of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan).</p> <p>Criteris de selecció: Pacients hospitalitzats amb infecció greu per SARS-CoV-2 de l'1 de gener al 13 de febrer de 2020. Seguiment fins al 13 de març de 2020. S'exclouen: pacients amb diàtesis hemorràgiques, ingrés < 7 dies, manca d'informació relacionada amb la coagulació o el tractament, <18 anys.</p> <p>Tractament: Grup amb tractament anticoagulant: HBPM (enoxaparina 40-60 mg/dia) o HNF (10000-15000U/dia) durant ≥ 7 dies. Grup sense tractament anticoagulant.</p> <p>Variable principal: Mortalitat als 28 dies.</p> <p>Resultats: 449 pacients inclosos (60% homes), edat mitjana de 65,1 ± 12,0 anys, 60,6% amb almenys una comorbiditat de risc. 99 pacients tractats amb heparina (94 HBPM i 5 HNF). El 21,6% complien criteris diagnòstics de SIC (<i>sepsis-induced coagulopathy</i>).</p> <p>A 13 de març de 2020, el 70,2% seguien vius, el 29,8 havien mort. Entre aquests grups, existeixen diferències significatives en l'edat, el diagnòstic de SIC, el TP, el recompte de plaquetes i nivells de dímer-D. No hi ha diferències significatives en la mortalitat als 28 dies entre els pacients tractats amb heparina i els no tractats (30,3% vs. 29,7%, P = 0,910). Es va observar una correlació positiva amb la mortalitat als 28 dies i el dímer-D, TP i edat; i una correlació negativa amb el recompte plaquetari. El tractament amb heparina es va associar a una menor mortalitat en els pacients que complien criteris de SIC (40,0% vs. 64,2%, P = 0,029), en canvi no hi ha diferències quan els criteris de SIC no es compleixen (29,0% vs. 22,6%, P = 0,419). El risc de mortalitat és estable a mesura que incrementa el dímer-D en els pacients tractats. Per als pacients no tractats, el risc incrementa amb l'augment del dímer-D. Per a valors de dímer-D 6 cops majors al límit superior de normalitat (LSN, 0,5 mcg/mL): risc de mortalitat als 28 dies, tractats no tractats: 32,8% vs. 52,4%, OR de 0,442 (p = 0,017). Per a valors de dímer-D ≤ 1 LSN: OR de 4.667 (p = 0,260).</p> <p>Limitacions: Caràcter retrospectiu, baix nombre de pacients amb tractament anticoagulant i amb diagnòstic de SIC. No consta la indicació de l'anticoagulació ni les característiques del grup tractat amb heparina respecte al no tractat.</p>
<p>Paranjpe I, Fuster V, Lala A, Russak A, Glicksberg BS, Levin MA et al. Association of treatment dose anticoagulation with in-hospital survival among hospitalized patients with COVID-19. J Am Coll Cardiol 2020. doi:10.1016/j.jacc.2020.05.001.</p> <p>Disponible a: http://www.onlinejacc.org/content/early/2020/05/05/j.jacc.2020.05.001</p>	Cohort retrospectiva	HBPM o HNF o anticoagulants orals	<p>Localització: Un centre als Estats Units (Mount Sinai Health System in New York City).</p> <p>Criteris de selecció: Pacients hospitalitzats amb infecció per SARS-CoV-2 confirmada del 14 de març a l'11 d'abril de 2020.</p> <p>Tractament: Un grup amb tractament d'anticoagulants sistèmics (incloses les formes orals, subcutànies o intravenoses) i un altre grup sense tractament anticoagulant sistèmic.</p> <p>Variable principal: Es va avaluar l'associació entre l'administració d'anticoagulants sistèmics a l'hospital i la supervivència en una cohort de pacients hospitalitzats amb COVID-19.</p> <p>A més, es va avaluar els sagnats majors que es van definir com a 1) hemoglobina < 7</p>

Referència	Disseny	Fàrmacs	Resum principals característiques dels estudis
			<p>g/dL i qualsevol transfusió de glòbuls vermells, 2) almenys dues unitats de transfusió de glòbuls vermells en 48 hores o 3) un codi de diagnòstic per a sagnat major incloent-hi hemorràgia intracranial, hematèmesi, melena, úlcera pèptica amb hemorràgia, còlon, recte o anal hemorràgia, hematúria, hemorràgia ocular i gastritis hemorràgica aguda.</p> <p>Resultats: Es van incloure 2.773 pacients hospitalitzats amb COVID-19, 786 (28%) van rebre anticoagulants sistèmics (ACS) durant el seu curs hospitalari. La durada de l'hospitalització mediana (RIQ) va ser de 5 dies (3-8 dies). La mediana de temps (RIQ) de l'ingrés a l'inici dels ACS va ser de 2 dies (0-5 dies). La durada mitjana del tractament amb ACS (RIQ) va ser de 3 dies (2-7 dies). La mortalitat a l'hospital dels pacients tractats amb ACS va ser del 22,5% amb una supervivència mitjana de 21 dies, enfront del 22,8% i una supervivència mediana de 14 dies en els pacients que no van rebre AC. Els pacients que van rebre ACS eren més propensos a requerir ventilació mecànica invasiva (29,8% vs. 8,1%, $p < 0,001$). En general, es va observar un augment significatiu del temps de protrombina basal, el temps de tromboplastina parcial activat, la LDH, la ferritina, la proteïna C reactiva i els valors del dímer D entre els pacients que van rebre ACS a l'hospital en comparació amb els que no ho van fer. En els pacients que necessitaven ventilació mecànica ($N = 395$), la mortalitat hospitalària va ser del 29,1% amb una supervivència mediana de 21 dies per als tractats amb ACS en comparació amb una mortalitat del 62,7% amb una supervivència mitjana de 9 dies en els pacients que no van rebre ACS. En un model multivariant, la durada més llarga del tractament amb ACS es va associar amb un risc reduït de mortalitat (HR ajustada 0,86 al dia, IC 95% 0,82-0,89, $p < 0,001$).</p> <p>Entre els que no van rebre ACS, 38 (1,9%) pacients van tenir esdeveniments hemorràgics, enfront dels 24 (3%) pacients dels que van rebre ACS ($p = 0,2$). Dels 24 pacients que van tenir esdeveniments hemorràgics amb ACS, 15 (63%) van tenir esdeveniments de sagnat després de començar l'ACS i 9 (37%) van tenir esdeveniments hemorràgics abans de començar l'ACS. Els esdeveniments de sagnat van ser més freqüents entre pacients intubats (30/395; 7,5%) que en pacients no intubats (32/2378; 1,35%).</p> <p>Limitacions: El disseny va ser observacional retrospectiu en un únic centre, sense aleatorització, amb possible existència de factors de confusió no identificats, amb indicació desconeguda per a l'ACS, i absència de dades per classificar la gravetat de la malaltia en el subgrup de pacients ventilats mecànicament i possible biaix d'indicació.</p>

2.11 Tractament amb ivermectina (I)

Referència	Disseny	Fàrmacs	Resum de les principals característiques dels estudis
<p>Patel AN, Desai SS, Grainger DW, Mehra MR. Usefulness of ivermectin in COVID-19 illness. Preprint</p> <p>Consulta: 17 maig 2020</p> <p>Disponible a:</p> <p>https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3580524</p>	<p>Cohort retrospectiva i cas-control niat</p>	<p>Ivermectina (I)</p>	<p>Localització: 169 centres hospitalaris d'Amèrica del Nord, Europa i Àsia.</p> <p>Criteris de selecció: Les dades dels pacients es van obtenir a partir d'un registre internacional (<i>Surgical Results Collaborative, Surgisphere Corporation, Chicago, IL</i>). Es va definir un cas confirmat de COVID-19 quan els pacients tenien un resultat positiu amb RT-PCR de les mostres de nasofaringe. Per a cada pacient tractat amb ivermectina, es va identificar un control coincident (no tractat amb ivermectina) mitjançant criteris de <i>propensity score</i>. Aquest mètode es va utilitzar per proporcionar una estreta aproximació de la gravetat de la malaltia entre tots els pacients i assegurar que els pacients coincidien exactament les seves característiques bases com l'edat, sexe, raça, comorbiditat subjacent, incloent-hi malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC), antecedents de tabaquisme, antecedents d'hipertensió arterial, diabetis <i>mellitus</i>, malaltia de l'artèria coronària, altres malalties cardíques, índex de gravetat de la malaltia (qSOFA) i l'ús de medicaments, incloent-hi HCQ, AZI i corticoides.</p> <p>Tractaments: El tractament amb ivermectina es va comprovar que era una medicació <i>de novo</i> iniciada després del diagnòstic de COVID-19 i es va administrar segons criteri mèdic per al tractament de COVID-19. La dosi mitjana d'ivermectina administrada va ser de 150 mcg/kg de pes corporal.</p> <p>Variable principal: La proporció de pacients que van morir en el grup ivermectina en comparació amb la cohort de control. Si els pacients necessitaven ventilació mecànica, es van avaluar per separat les taxes de mortalitat d'aquest grup.</p> <p>Resultats: La cohort va incloure 704 pacients tractats amb ivermectina amb una edat mitjana de 53 anys, dels quals 394 eren homes (55%), i es va comparar amb una cohort de 704 pacients amb una edat mitjana de 53 anys, dels quals 382 (54%) eren homes, que eren coincidents d'acord amb una puntuació de propensió similar, i que es va seleccionar entre 68.230 pacients hospitalitzats no tractats amb ivermectina. La mortalitat va ser menor en els pacients tractats amb ivermectina (1,4%) que en els no tractats (8,5%) amb una HR de 0,20 (IC 95% 0,11-0,37; $p < 0,0001$). En els pacients que van necessitar ventilació mecànica la mortalitat també va ser menor en els tractats amb ivermectina (7,3%) que en els no tractats (21,3%).</p> <p>Limitacions: Disseny observacional, no aleatoritzat, i malgrat l'aproximació <i>propensity score</i>, els grups no van ser comparables (al voltant d'un 10% dels pacients no tractats amb ivermectina estaven amb ventilació mecànica, i només un 3% dels tractats amb ivermectina amb diferències estadísticament significatives). D'altra banda, les dades de la taxa de mortalitat no coincideixen, atès que en el resum i el text es descriu que van ser d'un 1,4% en els tractats amb ivermectina vs. un 8,5% en els no tractats, però en la taula 1 la mortalitat dels pacients tractats amb ivermectina va ser d'1,8% (13 morts), i la dels pacients no tractats d'un 10,2% (72 morts); i en la figura 1 la mortalitat dels pacients tractats és al voltant d'un 0,1% i la dels no tractats és al voltant d'un 1%.</p>

2.12 Tractament amb colchicina

Referència	Disseny	Fàrmacs	Resum de les principals característiques dels estudis
<p>Deftereos SG, Giannopoulos G, Vracchatis DA, Siasos GD, Giotaki SG, Gargalianos P, et al. Effect of colchicine vs standard care on cardiac and inflammatory biomarkers and clinical outcomes in patients hospitalized with coronavirus disease 2019. The GRECCO-19 randomized clinical trial. JAMA Network Open 2020; 3 (6): e2013136.</p> <p>Doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.13136.</p> <p>Consulta: 29/06/2020</p> <p>Disponible a: https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2767593</p>	<p>Assaig clínic sense emmascarament</p>	<p>Colquicina vs. Tractament estàndard</p>	<p><u>Localització:</u> 16 hospitals terciaris a Grècia.</p> <p><u>Criteris de selecció:</u> Els criteris d'inclusió van ser: 1) pacients adults hospitalitzats diagnosticats de infecció per SARS-CoV-2, confirmats amb la prova de la reacció en cadena de la polimerasa inversa; 2) amb una temperatura corporal $\geq 37,5$ °C i 2 o més de les següents: tos, odinofàgla, anosmia i/o ageusia, fatiga i/o cansament i PO2 < 95mmHg a l'aire ambient. Els criteris d'exclusió van incloure: l'embaràs o la lactància, hipersensibilitat a la colquicina, fracàs hepàtic, filtració glomerular < 20 ml/min / 1,73 m2, interval QT corregit ≥ 450 milisegons (segons la fórmula de Bazett) en un ECG (tot i que la colquicina no té efectes coneguts en la repolarització, aquest criteri d'exclusió es va aplicar perquè preocupa la possibilitat que una possible interacció entre colquicina i hidroxicloroquina pot comportar una prolongació excessiva de QT causada per aquesta última), o una avaluació clínica que indiqui que el suport ventilatori seria inevitable en les següents 24 hores a causa d'un empitjorament ràpid de l'estat respiratori.</p> <p><u>Tractaments:</u> 1) en un grup es va administrar una dosi de càrrega d'1,5 mg de colquicina seguida de 0,5 mg 60 minuts després si no es van observar efectes gastrointestinals adversos. En el cas de la coadministració d'azitromicina, es va administrar una única dosi de càrrega de 1,0 mg de colquicina. La dosi de manteniment va ser de 0,5 mg dues vegades al dia (reduïda a una vegada al dia en pacients amb pes corporal <60 kg) fins a l'alta hospitalària o un màxim de 21 dies; 2) i en el grup control el tractament estàndard segons els protocols locals.</p> <p><u>Variable principal:</u> L'anàlisi es va planificar en dues fases, una fase bioquímica inicial i una fase clínica posterior. Les variables principals coprimàries de la fase bioquímica van ser la diferència entre els nivells de troponina cardíaca d'alta sensibilitat màxima (TROCASMA) entre els 2 grups i el temps en que la proteïna C reactiva assolís nivells superiors a 3 vegades el límit superior de referència. La variable principal de la fase clínica va ser el temps de l'assignació a l'atzar del tractament fins al deteriorament clínic, definit com un augment de 2 graus a escala clínica ordinal, basat en l'Escala clínica ordinària de l'Organització Mundial de la Salut en un termini de tres setmanes, o fins a l'alta hospitalària (el que passes primer). L'escala ordinal de 7 graus constava dels següents nivells: 1) activitats ambulatòries normals; 2) ambulatori però incapaç de reprendre les activitats normals; 3) hospitalitzats, que no necessiten oxigen suplementari; 4) hospitalitzat, que requereix oxigen suplementari; 5) hospitalitzats, que requereixen oxigenoteràpia de flux elevat nasal, ventilació mecànica no invasiva o ambdues coses; 6) hospitalitzats, que requereixen oxigenació de membrana extracorpòrea, ventilació mecànica invasiva, o ambdues coses; i 7) la mort. Les variables secundàries van ser el percentatge de participants que necessitaven ventilació mecànica, mortalitat per qualsevol causa al final del seguiment, i el nombre, tipus, i gravetat dels efectes adversos del tractament.</p> <p><u>Resultats:</u> Es van incloure 105 pacients, 55 del grup tractat amb colquicina i 50 del grup control. L'edat mediana (RIQ) dels pacients del grup colquicina va ser de 63 (55-70) anys dels que 31 (56%) van ser homes, i la dels pacients del grup control va ser de 65 (54-80) anys dels que 30 (60%) van ser homes. La mediana (RIQ) dels valors de la troponina cardíaca d'alta sensibilitat màxima van ser 0,0112 (0,0043-0,0093)</p>

Referència	Disseny	Fàrmacs	Resum de les principals característiques dels estudis
			<p>ng/ml en el grup control i 0,008 (0,004-0,0135) ng/ mL en el grup colquicina (p =0,34). La mediana dels nivells màxims de proteïna C-reactiva (RIQ) van ser de 4,5 (1,4-8,9) mg/dL i de 3,1 (0,8-9,8) mg/dL (p=0,73), respectivament. La taxa clínica primària final (proporció de pacients amb un augment de 2 graus a escala clínica) va ser del 14,0% en el grup control (7 de 50 pacients) i de l'1,8% en el grup de colquicina (1 de 55 pacients) (OR 0,11; IC 95%, 0,01-0,96; p=0,02). El temps de supervivència mig lliure (DE) sense esdeveniments va ser de 18,6 (0,83) dies en el grup control vs. 20,7 (0,31) en el grup colquicina (p= 0.03). Els esdeveniments adversos van ser similars en els dos grups, tret de la diarrea, que era més freqüent amb el grup colquicina (25 pacients; 45,5%) que el grup control (9 pacients; 18,0%)(p =0,003).</p> <p><u>Limitacions:</u> L'assaig va ser obert, i les variables principals va ser variables intermèdies, o clíniques sotmeses a biaixos. A més, a causa del nombre relativament reduït d'esdeveniments clínics, la robustesa estadística dels resultats és limitada.</p>

2.13 Altres tractaments

Referència	Disseny	Fàrmacs	Resum principals característiques dels estudis
<p>Shen Ch, Wang Z, Zhao F. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. <i>JAMA</i>. Published online March 27, 2020. doi:10.1001/jama.2020.4783</p> <p>Disponible a: https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2763983</p>	Sèrie retrospectiva	Plasma de convalescents	<p>Localització: Un centre a la Xina (Hospital de Shenzhen).</p> <p>Críteris de selecció dels pacients: 5 pacients amb malaltia crítica amb COVID-19 confirmada en el laboratori i síndrome de distret respiratori agut (ARDS) que van complir els següents criteris: pneumònia greu amb progressió ràpida i càrrega viral contínua elevada malgrat el tractament antiviral; Pao2 / Fio2 < 300; i ventilació mecànica.</p> <p>Tractaments: Tots 5 pacients van rebre transfusió amb plasma convalescent amb un títol de dilució d'anticossos (IgG) SARS-CoV-2-específic (IgG) superior a 1:1000 i un títol de neutralització superior a 40 que s'havien obtingut de 5 pacients que es van recuperar amb COVID-19. El plasma convalescent es va administrar entre els 10 i els 22 dies després de l'ingrés.</p> <p>Variable principal: No especificada. Les variables avaluades van ser el canvi de temperatura corporal, la puntuació SOFA (SOFA) (rang 0-24), Pao2/Fio2, càrrega viral, títol d'anticossos sèrum, bioquímica sanguínia, ARDS, ventilació i oxigenació per membrana extracorpòria (ECMO) abans i després de la transfusió de plasma convalescent.</p> <p>Resultats: Els 5 pacients (edat 36-65 anys; 3 homes i 2 dones) van rebre una ventilació mecànica en el moment del tractament i tots havien rebut agents antivirals i metilprednisolona. Després de la transfusió plasmàtica, en 4 pacients la temperatura corporal es va normalitzar en 3 dies, la puntuació SOFA va disminuir i la Pao2 / Fio2 va augmentar en 12 dies (rang, 172-276 abans i 284-366 després). Les càrregues víriques també van disminuir i es van tornar negatives als 12 dies després de la transfusió, i els títols d'anticossos neutralitzants van augmentar després de la transfusió (rang, 40-60 abans i 80-320 el dia 7). L'ARDS es va resoldre en 4 pacients als 12 dies després de la transfusió i 3 pacients van deixar la ventilació mecànica en les 2 setmanes posteriors al tractament. Dels 5 pacients, 3 van ser donats d'alta de l'hospital (durada de l'estada: 53, 51 i 55 dies) i 2 estaven estables als 37 dies després de la transfusió.</p> <p>Limitacions: Absència de grup control, nombre molt reduït de pacients molt seleccionats i un únic centre.</p>
<p>Zang L, Pang R, Xue X, BAo J, Ye S, Dai Y, et al. Anti-SARS-CoV-2 virus antibody levels in convalescent plasma of six donors who have recovered from COVID-19. <i>Aging</i> 2020.</p> <p>Consulta: 22 abril 2020</p> <p>Disponible a: https://paperchase-aging.s3-us-west-1.amazonaws.com/pdf/NR4saPkd4prGTfwhZ.pdf</p>	Notificació d'un cas	Plasma de convalescents	<p>Localització: Un centre a la Xina (The second Hospital in Naning).</p> <p>Críteris de selecció dels pacients: Pacient en estat crític ingressada a l'UCI.</p> <p>Tractaments: Transfusió amb plasma d'un donant convalescent 200 mL. El plasma convalescent es va administrar als 17 dies després de l'ingrés.</p> <p>Variable principal: No especificada. Les variables avaluades van ser la necessitat de ventilació i l'alta de l'UCI després de la transfusió de plasma convalescent.</p> <p>Resultats: Dona de 64 anys amb antecedents de diabetis i hipertensió que va ingressar a l'hospital per febre, fatiga, nàusees i vòmits durant 3 dies, i després es va confirmar el diagnòstic de COVID-19. La pacient va empitjorar ràpidament i al 4t dia</p>

Referència	Disseny	Fàrmacs	Resum principals característiques dels estudis
			<p>d'hospitalització va ser traslladada a l'UCI i una setmana després va requerir ventilació mecànica invasiva. El dia 17è d'hospitalització, mentre la pacient encara estava rebent ventilació mecànica invasiva amb un PaO₂ / FiO₂ de 166 mmHg, se li va donar 200 ml del plasma d'un donant convalescent. En el moment de la transfusió de plasma, el recompte de limfòcits era de 0,44 × 10⁹/L, i altres exàmens de sang, incloent-hi la funció renal i hepàtica, el temps de protrombina, la creatina quinasa, la lactat deshidrogenasa i els enzims de miocardi, no van canviar significativament, tot i que va augmentar el dímer D (2,31 mg/L). No hi va haver cap esdeveniment advers relacionat amb la transfusió. El nombre de limfòcits es va mantenir per sota de 0,5 × 10⁹/L durant una setmana. La pacient no va requerir ventilació mecànica 11 dies després de la transfusió de plasma, i després va ser traslladada a una sala general.</p> <p><u>Limitacions:</u> Un únic cas anecdòtic.</p>
<p>Ling L, Zang W, Hu Y, Tong X, Zheng S, Yang J. Et al. Effect of convalescent plasma therapy on time to clinical improvement in patients with severe and life-threatening COVID-19. A randomized clinical trial. JAMA 2020</p> <p>Disponible a: https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2766943?utm_campaign=articlePDF&utm_medium=articlePDFlink&utm_source=articlePDF&utm_content=jama.2020.10044</p>	<p>Assaig clínic sense emmascarament</p>	<p>Plasma de convalescents i tractament estàndard vs. Tractament estàndard</p>	<p><u>Localització:</u> 7 centres a la Xina.</p> <p><u>Criteris de selecció dels pacients:</u> Els criteris d'inclusió van ser: 1) pacients ≥ 18 anys hospitalitzat; 2) diagnòstic de COVID-19 amb confirmació prova PCR dins de les 72 hores anteriors; 3) pneumònia confirmada per imatges toràciques; 4) símptomes clínics que compleixen les definicions de COVID-19 greu (≥30 respiracions / min; saturació d'oxigen ≤ 93%; o (PaO₂) / (FIO₂) de 300) o potencialment mortal (insuficiència respiratòria que requereix ventilació mecànica; xoc; o insuficiència d'altres òrgans (a part del pulmó) que requereix un seguiment de la UCI).</p> <p>Els criteris d'exclusió van ser: (1) embaràs o lactància; (2) al·lèrgia a la immunoglobulina; (3) deficiència d'IgA; (4) comorbiditat preexistent que podria augmentar el risc de trombotosi; (5) esperança de vida inferior a 24 hores; (6) coagulació intravascular disseminada; (7) xoc sèptic greu; (8) PaO₂ / FIO₂ inferior a 100; (9) insuficiència cardíaca congestiva greu; (10) detecció d'alt títol d'anticossos IgG específics de la proteïna S – RBD (domini d'unió al receptor) (≥1: 640); (11) altres contraindicacions determinades pels metges del pacient; i (12) participació en qualsevol assaig clínic antiviral de COVID-19 dins dels 30 dies anteriors.</p> <p><u>Tractament:</u> 1) Plasma de convalescent (PC) a més del tractament estàndard (n = 52); 2) Tractament estàndard sol com a grup control (n = 51). El tractament es va estratificar per gravetat de la malaltia.</p> <p><u>Variable principal:</u> El temps de millora clínica en un termini de 28 dies, definit com l'alta mèdica o la reducció de 2 punts en una escala de gravetat de la malaltia de 6 punts (des d'1 alta a 6 mort). Les variables secundàries van incloure la mortalitat de 28 dies, el temps de l'alta i la taxa de resultats positius de la PCR que es van fer negatius a les 72 hores</p> <p><u>Resultats:</u> Es van incloure 103 pacients (edat mitjana, 70 anys; 60 [58,3%] homes), dels que 52 van rebre PC i 51 TE. Un total de 101 (98,1%) van completar l'assaig. La millora clínica es va produir al cap de 28 dies en el 51,9% (27/52) del grup amb PC enfront del 43,1% (22/51) del grup amb TE (diferència, 8,8% [IC 95%, -10,4% a 28,0%]; HR 1,40 IC 95%, 0,79-2,49; p = 0,26). Entre els pacients amb malaltia greu, la milloria clínica es va produir en el 91,3% (21/23) dels pacients de grup PC enfront del 68,2% (15/22) del grup control (HR 2,15 IC95%,</p>

Referència	Disseny	Fàrmacs	Resum principals característiques dels estudis
			<p>1,07-4,32; p =0,03); entre les persones amb malaltia potencialment mortal, la milloria es va produir en el 20,7% (6/29) del grup PC enfront del 24,1% (7/29) del grup control (HR 0,88 IC95%, 0,30-2,63]; p = 0,83) (p = 0,17). No hi va haver diferències significatives en la mortalitat de 28 dies (15,7% vs. 24,0%; OR, 0,65 [IC 95%, 0,29-1,46]; P = 0,30) ni en els pacients donats d'alta als 28 dies (51% vs. 36%) (HR 1,61 IC 95%, 0,88-2,93; p=0,12). El tractament amb PC es va associar amb una taxa de conversió negativa de PCR viral a les 72 hores en el 87,2% del grup de PC enfront del 37,5% del grup control (OR, 11,39 IC95% 3,91-33,18; p <0,001) . Dos pacients del grup de plasma convallescent van experimentar esdeveniments adversos en poques hores després de la transfusió que van millorar amb atenció de suport.</p> <p><u>Limitacions:</u> Aquest estudi té diverses limitacions. 1) La mida de la mostra va ser petita i l'estudi es va acabar prematurament. L'estudi va tenir poc poder estadístic per detectar un benefici clínicament important de la teràpia amb PC; 2) el temps mitjà entre l'aparició dels símptomes i l'aleatorització va ser de 30 dies i no està clar si un tractament anterior hauria donat lloc a un major benefici; 3) es tractava d'un estudi obert i el resultat principal es basava fins a cert punt en les decisions de gestió clínica dels metges; 4) es va permetre l'ús de la teràpia estàndard en ambdós grups i no es va protocol·litzar, cosa que podria haver influït en els resultats; 5) el període de temps relativament curt de 28 dies del seguiment de l'estudi podia haver impedit l'observació de millores clíniques en pacients amb malalties greus, especialment el COVID-19 que amenacen la vida, ja que poden trigar més temps a respondre i recuperar-se; 6) el plasma no es va utilitzar per al grup control, que hauria estat un grup control més ideal; 7) els resultats de l'estudi s'han d'interpretar amb precaució donat que les pràctiques poden variar d'un país a un altre i d'un hospital a l'altre, com ara els tipus de tractament estàndard, atenció de suport i llindars d'intubació i ingrés hospitalari. Els resultats d'aquest estudi poden estar relacionats amb una combinació de molts factors, com ara la qualitat dels productes plasmàtics convallescents en termes de potència, la selecció dels pacients (COVID-19 greu i potencialment mortal) i el moment de la convallescència. transfusió de plasma.</p>
<p>Salazar E, Christensen PA, Graviss EA, Nguyen DT, Castillo B, Chen J, et al. Treatment of COVID-19 Patients with convalescent plasma reveals a signal of significantly decreased mortality. <i>The American Journal of Pathology</i> (2020), doi: https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2020.08.001.</p>	<p>Cohort retrospectiva</p>	<p>Plasma convallescent vs. No tractament amb plasma convallescent</p>	<p><u>Localització:</u> 8 centres a Estat Units (Houston Methodist hospitals) .</p> <p><u>Criteris de selecció dels pacients:</u> Els criteris d'inclusió van ser: 1) pacients amb COVID-19 i malaltia greu o potencialment mortal. La malaltia greu es va definir com una o més de les següents: falta d'alè (dispnea), freqüència respiratòria ≥ 30 / min, saturació d'oxigen en sang $\leq 93\%$ (a l'aire de l'habitació), pressió parcial de l'oxigen arterial a la fracció de la proporció d'oxigen inspirada < 300 i / o infiltrats pulmonars $> 50\%$ en 24 a 48 h (de l'avaluació del cribratge). La malaltia potencialment mortal es va definir com una o més de les següents: insuficiència respiratòria, xoc sèptic i / o disfunció o insuficiència de diversos òrgans.</p> <p>Els criteris d'exclusió van ser: 1) antecedents de reaccions greus anteriors a la transfusió de productes sanguinis amb imputabilitat probable o definitiva; 2) malaltia en fase final no compensada i no tractada; i / o pacients amb sobrecàrrega de líquid o una altra afecció que contraindiqués l'administració de</p>

Referència	Disseny	Fàrmacs	Resum principals característiques dels estudis
			<p>plasma.</p> <p>Tractament: 1) Plasma de convallescent (PC) a més del tractament estàndard (n = 52); 2) Tractament estàndard sol com a grup control (n = 51). El tractament es va estratificar per gravetat de la malaltia.</p> <p>Variable principal: El temps de millora clínica en un termini de 28 dies, definit com l'alta mèdica o la reducció de 2 punts en una escala de gravetat de la malaltia de 6 punts (des d'1 alta a 6 mort). Les variables secundàries van incloure la mortalitat de 28 dies, el temps de l'alta i la taxa de resultats positius de la PCR que es van fer negatius a les 72 hores</p> <p>Resultats: Es van incloure 103 pacients (edat mitjana, 70 anys; 60 [58,3%] homes), dels que 52 van rebre PC i 51 TE. Un total de 101 (98,1%) van completar l'assaig. La millora clínica es va produir al cap de 28 dies en el 51,9% (27/52) del grup amb PC enfront del 43,1% (22/51) del grup amb TE (diferència, 8,8% [IC 95%, -10,4% a 28,0%]; HR 1,40 IC 95%, 0,79-2,49; p = 0,26). Entre els pacients amb malaltia greu, la milloria clínica es va produir en el 91,3% (21/23) dels pacients de grup PC enfront del 68,2% (15/22) del grup control (HR 2,15 IC95%, 1,07-4,32; p =0,03); entre les persones amb malaltia potencialment mortal, la milloria es va produir en el 20,7% (6/29) del grup PC enfront del 24,1% (7/29) del grup control (HR 0,88 IC95%, 0,30-2,63]; p = 0,83) (p = 0,17). No hi va haver diferències significatives en la mortalitat de 28 dies (15,7% vs. 24,0%; OR, 0,65 [IC 95%, 0,29-1,46]; P = 0,30) ni en els pacients donats d'alta als 28 dies (51% vs. 36%) (HR 1,61 IC 95%, 0,88-2,93; p=0,12). El tractament amb PC es va associar amb una taxa de conversió negativa de PCR viral a les 72 hores en el 87,2% del grup de PC enfront del 37,5% del grup control (OR, 11,39 IC95% 3,91-33,18; p <0,001) . Dos pacients del grup de plasma convallescent van experimentar esdeveniments adversos en poques hores després de la transfusió que van millorar amb atenció de suport.</p> <p>Limitacions: Aquest estudi té diverses limitacions. 1) La mida de la mostra va ser petita i l'estudi es va acabar prematurament. L'estudi va tenir poc poder estadístic per detectar un benefici clínicament important de la teràpia amb PC; 2) el temps mitjà entre l'aparició dels símptomes i l'aleatorització va ser de 30 dies i no està clar si un tractament anterior hauria donat lloc a un major benefici; 3) es tractava d'un estudi obert i el resultat principal es basava fins a cert punt en les decisions de gestió clínica dels metges; 4) es va permetre l'ús de la teràpia estàndard en ambdós grups i no es va protocol·litzar, cosa que podria haver influït en els resultats; 5) el període de temps relativament curt de 28 dies del seguiment de l'estudi podia haver impedit l'observació de millores clíniques en pacients amb malalties greus, especialment el COVID-19 que amenacen la vida, ja que poden trigar més temps a respondre i recuperar-se; 6) el plasma no es va utilitzar per al grup control, que hauria estat un grup control més ideal; 7) els resultats de l'estudi s'han d'interpretar amb precaució donat que les pràctiques poden variar d'un país a un altre i d'un hospital a l'altre, com ara els tipus de tractament estàndard, atenció de suport i llindars d'intubació i ingrés hospitalari. Els resultats d'aquest estudi poden estar relacionats amb una combinació de molts factors, com ara la qualitat dels productes plasmàtics</p>

Referència	Disseny	Fàrmacs	Resum principals característiques dels estudis
			convalescents en termes de potència, la selecció dels pacients (COVID-19 greu i potencialment mortal) i el moment de la convalescència. transfusió de plasma.